Année 1967 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THESE

pour le

455

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

CHERIF-CHEIKH Eddin, Jean-Louis
né le 4 Juillet 1937 à ALGER
Ex-Interne des Hôpitaux d'ALGER

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

(à propos de quatre cas)

Président : M. B. DUPERRAT , Professeur

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'Etat)

par

CHERIF-CHEIKH Eddin, Jean-Louis
né le 4 Juillet 1937 à ALGER
Ex-Interne des Hôpitaux d'ALGER

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

(à propos de quatre cas)

Président : M. B. DUPERRAT , Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.); AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER(G.), LAROCHE, LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.) MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR -VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.) QUENU (J.), RENARD(G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.),STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET

1er Assesseur . . . . . Daniel BARGETON

2è Assesseur . . . . . Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

1°) - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs Titulaires :

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LE JEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)

Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
	KUSS (R.)
	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	LEVY (Melle K.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE 5F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J. Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	RICHET (G.)
	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.Cl)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°) - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)

Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	LORTAT-JACOB
-	BAUMANN (J.)
(Cochin)	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	SICARD (A.)
(Tenon)	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE
(Foch)	PADOVANI 5P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphylitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Saint-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Bicêtre)	DEPARIS (M.)
(Broussais)	MILLIEZ (P.)
(Cochin)	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
(Lariboisière)	SEZE (S. de)
(Pitié)	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine)	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie- (Pitié)	DAVID (M.)

Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M.)
(Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique opthalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
(Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture	
(Saint Vincent de Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de Neuro-psychiâtrie infantile	
(Salpétrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique	
(R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER P.)
(Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance	
(Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART A.)
(Lariboisière)	BOUVRAIN Y.)
(Pitié)	RAMBERT (P.)
(Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX(F.)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Malaides infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERARD (E.)
	BOUR (H.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)

Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	GOUYGOU (Ch)
Anesthésiologie	VROUC'H (G.)	VROUC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	HARTMANN (L.)
Hématologie		BLISKI-PASQUIER
Maladies infectieuses		DUPONT (V.)
Physique médicale		COURSAGET (J.)
		GREMY (F.)
Physiologie		GIRARD (Fr)
Stomatologie		CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique		CHASSAGNE (P.)

III- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

A ma femme et à mes enfants,

A ma soeur et les siens,

A mes beaux-parents,

A tous les miens,

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Bernard DUPERRAT
Professeur de Clinique Dermatologique à la Faculté de Médecine de Paris

A qui je dois le sujet de cette thèse, et qui m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de mon attachement respectueux et de ma reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a donné.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Robert DEGOS
Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris.

En témoignage de ma grande reconnaissance
et de mon profond respect.

En hommage à son enseignement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur André DOMART
Professeur de Séméiologie Médicale
à La Faculté de Paris

Son intérêt bienveillant m'a accueilli à Paris,

Qu'il soit assuré de ma fidélité et de ma gratitude.

A mon Maitre,

Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

Qui m'a accordé son enseignement précieux
et sa bienveillance,

Qu'il soit assuré de mon attachement,

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Florent COSTE
Professeur de Clinique Rhumatologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de mon profond et respectueux attachement,

A mon Maître,

Monsieur le Docteur de GRACIANSKY

Qu'il veuille bien trouver ici ma respectueuse admiration et ma gratitude pour l'enseignement qu'il m'a prodigué.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Elie HADIDA
Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille,

En témoignage de mon profond respect
et de mon respectueux souvenir.

A mon Maitre, Monsieur le Professeur Jean CIVATTE,

En témoignage de mon profond respect,
et en remerciement pour son enseignement.

A mon Maître, Monsieur le Professeur Antoine PUISSANT,

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de
mon sincère attachement.

A mon Maître, Monsieur le Professeur René TOURAINE,

En hommage respectueux.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux d'Alger,

Externat :

Monsieur le Professeur Pierre GOINARD

Monsieur le Professeur Félix LAGROT

Monsieur le Professeur THIODET

Internat :

Monsieur le Professeur Elie HADIDA

A Messieurs les Docteurs B. PIGUET

J. MASSE

F. VAN BREMEERSH

qui ont bien voulu me confier leurs observations personnelles.

A Monsieur le Docteur José MASCARO

en remerciement de sa contribution à cette thèse, ma sincère amitié.

A Messieurs les Docteurs Laurent GOLE

Joseph DELORT

Etienne LORTAT-JACOB

A Messieurs les Docteurs

Robert PRINGUET

Maurice de SABLET

Stéphane BELAICH

E. TIMSIT

A Mes Conférenciers

les docteurs Yves PHELINE

Jacques GUELPA

André JOVER

Robert GROLLEAU

A Messieurs les Docteurs

Claude GILLE

François LABOUCHE

A Mademoiselle Jeanne VAILLANT

A tous mes amis,

Je dédie cette thèse.

P L A N

INTRODUCTION		p. 1
HISTORIQUE		p. 3
CHAPITRE I	Etude Clinique	p. 9
CHAPITRE II	Etude Génétique	p. 46
CHAPITRE III	Examens complémentaires	p. 63
CHAPITRE IV	Les étapes du diagnostic	p. 67
CHAPITRE V	Etude histologique	p. 71
CHAPITRE VI	Théories pathogéniques	p. 92
CHAPITRE VII	Aperçus thérapeutiques	p. 97
CHAPITRE VIII	Observations	p. 99
CONCLUSIONS		p. 111
BIBLIOGRAPHIE		

INTRODUCTION

- INTRODUCTION -

Le syndrome d'Ehlers-Danlos, ou "cutis hyperelastica", est une affection rare qui associe quatre signes cliniques : une hyperélasticité cutanée, une fragilité cutanée, une hyperextensibilité ligamentaire et une fragilité vasculaire ; il fait partie du groupe des maladies héréditaires du tissu conjonctif et semble se transmettre sur le mode dominant.

Ce syndrome n'est pas seulement une curiosité clinique dont la transposition en attraction foraine s'est, hélas, souvent produite, les malades étant présentés comme "homme caoutchouc" ou "homme serpent", c'est aussi une affection dont l'intérêt actuel est varié :

- clinique, car les atteintes du revêtement cutané vont parfois de pair avec une large symptomatologie viscérale (vaisseaux, tube digestif, poumons) ;

- nosologique, car il y a de très nombreuses associations avec des maladies héréditaires et des frontières indécises qui peuvent poser le problème de classification des formes frustes ;

- histologique et biochimique, grâce aux progrès des techniques d'étude de l'élastine et des différentes élastases.

A la lumière des publications de plus en plus nombreuses et de nos quatre observations, l'on peut essayer de dégager certains aspects intéressants du syndrome d'Ehlers-Danlos :

1 - les critères nécessaires et suffisants pour poser le diagnostic.

2 - les formes évolutives et la corrélation entre la précocité des manifestations et l'apparition de complications viscérales.

3 - le problème génétique avec l'atteinte quasi exclusive de la race blanche.

4 - les aperçus histochimiques et pathogéniques actuels du syndrome.

Toutes ces notions permettent d'individualiser avec netteté le syndrome d'Ehlers-Danlos à côté des autres dysembryoplasies diffuses du tissu élastique.

HISTORIQUE

- HISTORIQUE -

Avant d'entamer ce chapitre, il faut faire une revue des appélations diverses dont le syndrome d'Ehlers Danlos a été qualifié avant que la terminologie actuelle ne soit admise par tous. Ces appélations qui permettent de retrouver les cas cliniques dans la littérature sont nombreuses : Cutis laxa, pour les premiers auteurs, terme que BITTEL emploie encore en 1964 (23); dysmorphose ou laxité articulaire congénitale par ROCHER en 1932 (210); dermofragilité, pour RONCHESE en 1936 (215) ; SCHULMANN (226) publie un cas sous le nom de syndrome de Danlos ; ce terme est repris par TOBIAS (253); à partir de 1934, tous les auteurs parlent du syndrome ou de la maladie d'Ehlers-Danlos.

L'école française de dermatologie a créé une synonymie qui est parfois utilisée : cutis hyperelastica, fibrodysplasia elastica generalisata, par TOURAINE (258). Certains auteurs anglo-saxons et slaves emploient encore le terme de "dermatorrhexis". SHAPIRO (234) et certains auteurs américains disent parfois, "syndrome de Meekren-Ehlers-Danlos".

Job VAN MEEK'REN en 1682 à Amsterdam a peut-être décrit le premier cas dans son traité d'"observations médico chirurgicales" (Mac Kusick).

DUHRING en 1883 a également décrit un cas probable.

VON KOPP en 1888 a sans doute décrit un cas familial de cutis hyperelastica chez un père et son fils.

JANSEN (111) dans sa thèse cite un cas publié en 1891 à la Société de Dermatologie de Moscou par TSCHERNOGOBOV.

Plus remarquable est la communication d'EHLERS, à la XVème Réunion de la Société Danoise de Dermatologie, le 15 décembre 1900. Elle s'intitule : 'Cutix laxa, tendance aux hémorragies cutanées et élasticité de certaines articulations ". La voici en entier :

" Le malade dont je vais vous exposer le cas, m'a été aimablement
" envoyé par le Docteur KIER (médecin militaire). Ni lui, ni moi-même, n'avions
" aucune idée de ce qu'avait ce malade.
" Je n'ai jamais ressenti aucune difficulté à admettre, devant mes collègues ou devant des malades, que je ne voyais pas d'explication à un cas "donné ; je m'étonne toujours de voir des collègues attacher une étiquette à toutes "les affections. Il est bien plus important de classer et de définir une maladie en "se basant sur son étiologie que de l'étiqueter "cas non observé jusqu'à présent".
Dans le cas présent, je m'étonne que le malade ne se soit jamais "adressé à un spécialiste des maladies cutanées pour essayer de savoir de quoi "il souffrait. Sa maladie, à mon avis, en est maintenant au stade de la guérison "spontanée, mais la lutte ne s'est pas terminée sans de vilaines balafres ; il "aurait pu être possible pourtant de poser un diagnostic précoce.
Les confrères de Bornholm, qui ont traité le malade jusqu'ici l'ont
" rassuré en lui disant que "cela passerait sans doute avec le temps", mais "n'ont pas cru devoir demander conseil à d'autres sur ce cas curieux.
Le malade est un étudiant en droit de 21 ans. Son père est vivant et "en bonne santé, excepté lorsqu'il souffre de violents rhumatismes. Sa mère "a eu vers la vingtième année un "ulcus cruris". Il a 3 frères et 3 soeurs, tous "vivants et en bonne santé. Aucune prédisposition à l'hémophilie. On ne note "à l'anamnèse aucune maladie infectieuse, notamment pas de syphilis.
Pendans sa croissance, le malade a sans doute été très délicat et "a en particulier été atteint de rachitisme.
Dans son enfance, à l'âge de 2 ans, une bonne l'a laissé tomber par "terre et il a eu, sur le front, une très grosse bosse qui a mis longtemps à "se résorber.
Jusqu'à 8 ans, il a souffert d'hématomes qui se formaient au moindre
" choc, se résorbaient très difficilement et laissaient des traces permanentes
" décolorées, surtout aux coudes, aux genoux et aux jointures des doigts.
Vers 8 ans, il devint plus fort, prit des membres plus robustes et
" sa santé s'améliora ; il put donc supporter les conséquences malheureuses
" des traumatismes.

Mais de jour en jour continue à se manifester cette disposition excessive aux hématomes qui sont le trait dominant dans le tableau de la maladie " et qui laissent des hématomes résiduels décolorés sur toutes les saillies " osseuses sous la peau qui est exposée aux contusions.

L'autre symptome marquant est l'état de la peau qui apparaît engour- " die, livide et plissée. Cette peau rappelle très fortement celle des myxoedéma- " teux, la peau de "pomme cuite." Elle est froide au toucher, on n'y voit nulle " part la couleur fraîche du sang et on peut plier le tissu conjonctif sous-cutané " insensible jusqu'à ce que la peau du doigt et de l'articulation par exemple soit " enroulée 1/2 fois de plus. La main est molle, maigre, avec une atrophie du " thénar,de l'hypothénar et des interosseux. Les doigts peuvent librement se " subluxer en arrière et presque à angle droit. Le malade souffre de fréquentes " luxations spontanées des genoux qu'il peut remettre en place en marchant.

Aucune grosseur ou amputation spontanée.

Toutes les articulations sont cachées par des résidus d'hématomes " avec une peau brunâtre et décolorée.

Pas de troubles de la sensibilité, seulement une sensation de froid de " la peau des extrémités (acrocyanose).

Il n'y a pas d'autre signe de myxoedème : l'intelligence notamment est " tout à fait intacte : la parole est libre, rien moins que traînante : les mouvements " sont aussi énergiques que le permet l'état du malade. On ne peut dire qu'il soit " robuste. On n'observe aucun changement au niveau de la thyroïde.

Le visage a la même couleur blême caractéristique que le reste de la " peau. Le front est couvert d'une peau contractée par les cicatrices, plissée et " ridée, qui malgré les fortes altérations cicatricielles de sa couche supérieure, " est tout à fait, et même anormalement mobile sur le tissu sou-jacent. Les sour- " cils sont clairsemés, les cheveux en bon état. Les yeux sont bons ; les autres " sens intacts.

Sur le haut des bras on remarque une forte kératose pilaire.

Les sécrétions des glandes sudoripares sont accrues, ce qui plaide " également contre le myxoedème. La démarche est un peu inégale et hésitante. " Les réflexes rotuliens sont très forts. En plus, des nombreux hématomes circu- " laires sur toutes les proéminences et des lésions des endroits exposés, on note " dans la région scapulaire quelques petites nodosités semblables à des xanthomes. " Près des coudes, on voit, outre les résidus d'hématomes, un groupe circulaire " de petites nodosités qui font spontanément penser à la syphilis. Mais on ne trouve " aucun symptome de cette affection".

Cette observation a le mérite d'être remarquablement claire et de mettre pour la première fois en lumière, les atteintes vasculaires (hématomes spontanés ou traumatiques), les luxations spontanées et l'acrocyanose.

L'histoire du malade de Danlos est également tout à fait remarquable. HALLOPEAU et MACE de LEPINAY avaient présenté un malade de 46 ans, horloger, qui depuis l'âge de 17 ans présentait des cicatrices plissées dues à de faibles traumatismes et des tumeurs d'aspect jaunâtre en regard des saillies osseuses, et avaient proposé le diagnostic de xanthomes pseudo diabétiques (1906). Ils signalaient l'hyperelasticité cutanée sans y insister particulièrement. DANLOS en 1908 présente le même malade et détruit cette hyptohèse et montre que ces pseudo-tumeurs molluscoïdes ressemblant à une marisque ou à un grain de raisin vide, disparaissent par compression et ont une explication vasculaire. Il insiste sur l'extrême vulnérabilité de la peau de ce malade et sur les malformations associées (pied bot, hernie ombilicale, thorax en carène et cyphoscoliose sévère). PAUTRIER voit la biopsie d'une lésion et signale une hyperacanthose et un derme moyen d'aspect angiomateux par endroits. On admet dès lors qu'il s'agit d'une affection autonome nouvelle.

A partir de là, les observations se succèdent : MARGAROT en 1933 définit la tétrade du syndrome d'Ehlers-Danlos ; MIGET dans sa thèse reprend quatre cas publiés et une observation incomplète de GILBERT et VILLARET (1925)

Il fait un rapprochement avec d'autres affections héréditaires comme le syndrome de SPURWAY-VAN der HOEVE, ou maladie de LOBSTEIN, et les syndromes hémogéno-hémophiliques. Il rappelle que NAVARO MARTIN avait fait une comparaison avec la dermatite atrophiante de PICK-HERXHEIMER et classe le syndrome dans les altérations diffuses du tissu mésenchymateux.

La première observation américaine est faite par TOBIAS en 1934 sur une petite fille de 9 ans de race blanche. La revue de la littérature lui permet de préciser la distinction entre les formes complètes du syndrome et les formes fruste déjà rapportées (BURROWS, COCKAYNE, BIELCHOWSKY). Il insiste également sur les associations fréquentes du syndrome à d'autres malformations (osseuses, articulaires, dentaires, naeviques ou fibreuses, lipomateuses). Cet auteur fait un rapprochement avec la maladie de RECKLNIGHAUSEN, tout comme MARGAROT l'avait déjà fait.

Depuis 10 ans, les auteurs se sont attachés à mettre en évidence les complications parfois graves du syndrome d'Ehlers-Danlos et ont même relaté des évolutions mortelles (Mac FARLAND).

Les atteintes oculaires ont été décrites par PEROSIO, THOMAS, DURHAM, COTTINI, BOSSU et BONNET.

Des ruptures artérielles spontanées ou traumatiques et des anevrysmes sont rapportés par BOPP, ROBITAILLE, ANDRE, TUCKER et RUBINSTEIN.

Les localisations au tractus digestif ont été étudiées par BROMBART, ROBERTSON.

On a signalé très souvent des complications pulmonaires à type de pneumothorax ou d'atelectasies (PEROSIO et BOILEAU). Enfin la liste des malformations associées s'allonge à chaque nouvelle publication.

La littérature compte environ 351 cas connus du syndrome. L'entité clinique est nettement définie et les auteurs se sont attachés à préciser les formes frustes, les complications, les associations et le mode génétique du syndrome d'Ehlers Danlos.

CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE

- ETUDE CLINIQUE -

Le syndrome d'Ehlers-Danlos associe quatre signes cardinaux, hyper élasticité cutanée, fragilité cutanée, hyperlaxité ligamentaire et fragilité vasculaire, à des signes accessoires.

I - LES SIGNES CARDINAUX.

A - L'Hyperélasticité cutanée.

C'est un signe primordial en l'absence duquel il est difficile d'évoquer le diagnostic. Elle manque rarement mais peut rester discrète ou localisée, et passer inaperçue si elle n'est pas systématiquement recherchée.

Le pincement de la peau entre pouce et index permet d'étendre un fragment cutané de plusieurs centimètres, parfois plus de 10 cm, puis, si l'on lache, la peau revient en place lentement sans laisser trace de distension. Cet étirement est facile et indolore. Il ne siège pas de façon uniforme en un point quelconque du corps mais le plus souvent au niveau des coudes, des avant-bras, des genoux, des membres inférieurs et du cou. Certaines observations font état d'une hyperélasticité absolument diffuse et d'autant plus frappante que la région est recouverte d'une peau épaisse et adhérente, difficilement plissable comme le front ou la région des talons par exemple. Mais même dans ces cas, la paume et la plante sont peu différentes de celles du sujet normal.

Chez l'homme, l'hyperélasticité du scrotum est très marquée, tandis que le fourreau de la verge n'est guère modifié.

D'une façon plus générale, l'hyperélasticité est plus marquée aux membres et au cou qu'au visage et sur le tronc. Ceci s'explique par la répartition anatomique du tissu élastique différente en chaque point du corps et aussi par l'importance relative des trousseaux fibreux d'union entre le derme et les plans musculo-aponévrotiques.

Pour apprécier et chiffrer cette hyperélasticité on mesure la distance maxima d'étirement en se référant à un sujet normal.

Chez nos malades, l'hyperélasticité cutanée a été retrouvée sous des aspects différents : diffuse à tout le corps (obs. n° 1), et permettant parfois d'étirer la peau du front (obs. n° 4) ou au contraire, localisée aux avant-bras et aux coudes dans l'observation n° 3, aux membres inférieurs surtout dans la 2ème observation.

Ce qui définit de façon nette cette hyperélasticité n'est pas son ampleur variable, mais la retractibilité spontanée et totale des téguments après allongement.

Ce phénomène oppose ainsi la "cutis hyperelastica" à la "cutis laxa" (dermatolysie d'ALIBERT, Chalodermie de VON KETLY).

On peut également retrouver une hyperélasticité aux niveau des muqueuses comme l'a signalé GILBERT-DREYFUS (88) au niveau de la cavité buccale.

SEZARY a observé également chez son malade une hyperélasticité des joues et de la langue. Aucun de nos malades ne présentait ce signe.

B - La Fragilité cutanée .

RONCHESE (213) en créant le terme de dermofragilité a mis en valeur ce signe important du syndrome d'Ehlers -Danlos. Certains auteurs antérieurs avaient décrit ces phénomènes sous le nom d'épidermolyse (TOBIAS)

Ce terme est impropre car il s'agit plus de véritables déchirures que de décollements bulleux ou pseudobulleux.

Cette fragilité cutanée n'est pas constament retrouvée mais elle a une grande valeur diagnostique.

Elle se manifeste par de vastes déchirures, parfois même un éclatement cutané à l'occasion de traumatismes directs ou tangentiels. Un mouvement brusque peut même provoquer une plaie en regard d'une saillie osseuse (coude, genou); un frottement d'un linge ou d'un vêtement peut suffir (observations 1 et 2). Une chute sur un genou donne un vaste éclatement des téguments (obs. n° 4). "La peau se déchire aussi facilement que du papier de soie".

La disproportion entre la cause et son effet définit cette fragilité et entraîne des plaies avec prédilection pour les régions de recouvrement articulaire.

Notre premier malade avouait que, même en se rasant la barbe, il prenait garde à ne pas trop appuyer le fil du rasoir.

L'aspect général de la peau donne également l'impression de finesse ; le contact est lisse, soyeux, succulent par endroits. On peut parfois décoller la peau par pression tangentielle du pouce mais tout oppose ce phénomène, qu'il faut éviter de rechercher , au signe de NIKOLSKY des dermatoses bulleuses.

Cette fragilité cutanée amène à poser le problème des injections à titre thérapeutique, des vaccinations et des biopsies. GADRAT (85) a décrit une nécrose cutanée apparue à la suite d'une vaccination par le BCG.

Notre malade n° 2 avait une cicatrice énorme à l'avant-bras pour une banale piqure intra-veineuse.

Tous les auteurs signalent la lenteur de cicatrisation après biopsie et la fréquente survenue d'une désunion des lèvres de la plaie. Chez un de nos malades (obs. n° 3), les fils de suture avaient été laissés 15 jours et la désunion s'est produite tout de même.

La lenteur de la cicatrisation et sa mauvaise qualité, conséquence de la fragilité cutanée, posent aussi des problèmes chirurgicaux de reconstruction (greffe de RICKETSON)(206.

La cicatrisation spontanée laisse des traces indélébiles bien particulières : cicatrices plissées,minces comme une membrane , flasques et de couleur allant du bistre au rouge violacé. On les retrouve décrites avec de nombreux adjectifs : "papyracées", "en pelure d'oignon", "gaufrées". Elles sont tout cela à la fois et leur siège électif aux coudes et aux genoux les fait étrangement ressembler aux cicatrices de l'épidermolyse bulleuse. BIELCHOWSKY a décrit de telles cicatrices sous le nom de "lipatrophie circonscrite".

Certains malades (cas de BURROWS et le premier cas de GILBERT) semblent avoir présenté des lésions impossibles à distinguer le la vraie épidermolyse bulleuse, tant par l'apparition d'une bulle après traumatisme, que par l'aspect définitif de la cicatrice.

Le plus souvent il s'agit de décollement pseudobulleux avec formation secondaire d'un hématome. VAYRE rapporte un cas avec des décollements bulleux spontanés des mains, qu'un traitement par la Nivaquine améliora.

Le dernier caractère de ces cicatrices cutanées est leur aspect atrophique et déprimé. La palpation donne l'impression de sentir sans interposition les plans musculo-aponévrotiques.

Une atrophie cutanée régionale peut être déterminée par des injections; GOODMANN en a rapporté un cas chez un homme diabétique de 28 ans, traité par l'insuline. Ces atrophies ressemblent aux cicatrices papyracées qui succèdent aux plaies par déchirure.

Enfin, la dernière conséquence de la fragilité cutanée et des plaies irrégulières qu'elle permet, est une prédisposition aux surinfections et aux suppurations.

La fragilité muqueuse qui a été signalée par THURMAN en 1939 n'est pas un signe constant ; elle est rarissime au niveau des muqueuses buccales et génitales.

C - L'hyperlaxité articulaire.

L'hyperlaxité ou extensibilité exagérée des capsules articulaires est déjà signalée par EHLERS. On la retrouve dans presque toutes les observations mais elle n'est pas indispensable au diagnostic des formes frustes du syndrome d'Ehlers-Danlos.

La laxité articulaire peut exister isolément chez certains malades qui ne présentent aucun des autres signes du syndrome. On peut également la retrouver dans de nombreuses dysplasies osseuses : maladie de Lobstein et maladie de Morquio ; ou dans des dyplasies musculaires comme la maladie d'Oppenheim (myatonie congénitale).

L'hyperlaxité peut être diffuse ou localisée à certaines articulations On la recherche en tirant sur les doigts et on obtient un allongement par étirement de la capsule. Dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, cette laxité permet parfois de retourner complètement un doigt jusqu'à lui faire toucher le dos de la main. Le pouce est le plus fréquemment atteint (hyperextension dépassant 90°) et l'est parfois de façon isolée (obs. n° 2).

Au niveau des grosses articulations,l'amplitude de tous les mouvements est augmentée et permet souvent des attitudes grotesques. "Ces possibilités acrobatiques ont pu être utilisées dans les expositions foraines "(68).

Chez un des malades de COVENTRY, un homme blanc de 33 ans, l'atteinte prédomine aux grosses articulations et se signale par une hyperextension marquée des hanches.

L'hyperlaxité localisée explique la cyphoscoliose chez les malades, les pieds plats, la luxation éventuelle d'une articulation.

Dans cette tendance aux luxations il faut d'amblée distinguer les subluxations passagères, fréquentes au niveau des doigts, signe assez courant du syndrome, des luxations irréductibles , permanentes ou récidivantes d'éventualité plus rare.

Une hyperlaxité ligamentaire diffuse est presque toujours la source de luxations récidivantes. Nous les décrirons dans les complications ostéo-articulaires.

D - La fragilité vasculaire.

Elle se traduit par une tendance anormale aux hématomes, aux ecchymoses, spontanés ou post-traumatiques.

La fragilité vasculaire se manifeste tôt, dans l'enfance le plus souvent, et provoque des hématomes à répétition. C'est parfois le seul signe qui amène le malade à consulter (obs. n°3). Le simple pincement de la peau peut déterminer la formation d'une ecchymose en trois ou quatre heures.

Ces ecchymoses et ces hématomes regressent lentement en passant par tous les stades de la biligénèse locale pour aboutir parfois à des cicatrices gaufrées ou à des tumeurs pseudo-molluscoïdes. La compression les fait disparaître comme l'avait remarqué DANLOS chez le malade d'HALLOPEAU. TOBIAS constate le même phénomène chez une fillette de 9 ans et note que ces hématomes sont absolument indolores.

Il peut également exister des phénomènes hémorragiques variés : epistaxis, purpura (obs. n°4), hémoptysies (ROBITAILLE), hématuries, hémothorax, hémopéritoine, etc...

Certains seront étudiés dans le chapitre des complications cardio-vasculaires car ils sont la conséquence de la rupture d'artères de petit ou de

moyen calibre ; d'autres hémorragies peuvent être le fait d'un saignement en nappe, évocateur d'une fragilité capillaire. La possibilité de troubles certains de la crase sanguine a été décrite par LISKER (142) et GOODMAN (92) mais DAY et ZARAFONETIS (54) pensent que les troubles de la coagulation n'ont rien de pathognomoniques.

Des hémorragies oculaires répétées peuvent également donner de graves complications (BOSSU).

Au cours de la vie d'un malade il n'est pa rare de voir se succéder des hémorragies de différents viscères. La malade d'ANDRE (4) avait eu une hémorragie après amygdalectomie à l'âge de 3 ans, une hémorragie du grêle à 9 ans, un hématome péritonéal à 12 ans, un hémopéritoine à 14 ans et un hémothorax spontané à 20 ans.

A l'occasion d'une simple biopsie de la peau on constatera souvent la tendance de ces malades à saigner, même lorsque leur hémostase est biologiquement normale.

La bronchoscopie permet de retrouver parfois (2 cas) un érythème diffus de la muqueuse associé ou non avec des petechies (ROBITAILLE).

II - LES SIGNES ASSOCIES

Ces signes peuvent aider au diagnostic lorsque l'un ou plusieurs des signes cardinaux manquent.

A - Les tumeurs pseudo-molluscoïdes

Comme les cicatrices papyracées au voisinage desquelles on peut les trouver, les tumeurs semblent être la conséquence de la fragilité . Elles ont une taille allant d'une lentille à une noix ; elles sont flasques et ressemblent à un grain de raisin vide : leur couleur va du blanc jaunâtre au rose violacé. Le siège électif est la région des coudes et des genoux. L'un de nos malades (obs. n°1) présentait une semblable tumeur mollasse au coude droit.

B - Les calcifications sous-cutanées.

On peut parfois palper dans le tissu hypodermique, au voisinage de cicatrices, des petites masses dures, roulant sous le doigt, qui apparaissent souvent à la suite d'hématomes. On les a nommées "souris hypodermiques". WEBER les décrit sous le nom de "sphérules". Le siège : la face postérieure des bras, les fesses, les avant-bras et les genoux.

TURKINGTON (264) a observé de très nombreux nodules calcifiés disséminés sur tout le corps chez un malade grabataire de 28 ans.

COLBACK les retrouve le long des côtes.

Aucune interprétation n'est donnée à ces lésions qui peuvent survenir sans qu'il y ait eu de façon certaine des hématomes à leur origine.

Sur les radiographies, ces calcifications, de 4 mm à 8 mm de diamètre plus ou moins ovoïdes, sont de structure homogène, mais la périphérie est parfois plus claire que le centre donnant une image de fin liseré.

C - L'acrocyanose

On retrouve ce signe dans 60 % des cas publiés et il est déjà signalé par EHLERS (sensation de froid des extrémités), par BURROWS ches une fillette de 14 ans, par GILBERT et VILLARET, par BERNARD et CHASSAGNE chez un enfant de 13 ans, par RAYBAUD ches un homme de 40 ans, ainsique par JOERDENS et HUSEBYE .

Dans d'autres cas, il n'y a pas d'acrocyanose visible, mais des sensations d'engourdissement au froid ou bien une sensibilité excessive à contracter des engelures.

La répartition en fonction du sexe, de l'acrocyanose ne montre aucune prédominance.

D- Les signes musculaires

Dès les premières observations on trouve la notion d'asthénie musculaire ou d'amyotrophie. SCHUBERT (cité par TOBIAS) rapporte un cas chez un homme de 20 ans, et l'atteinte musculaire intense lui fait proposer le diagnostic de myatonie congénitale.

ROBITAILLE (208) avait noté une atonie frappante chez son malade âgé de 28 ans.

NICAUD (174 - 175) a décrit une atrophie musculaire des mains chez un homme, dont l'aspect évoquait la maladie d'Aran-Duchenne.

Dans notre deuxième observation il existait une amyotrophie importante des quadriceps.

MARSK (152) a cherché une explication mécanique à ces phénomènes d'hyptonie musculaire, en les reliant à l'hyperélasticité cutanée et au défaut de tension des fibres ligamentaires. Il étudie la musculature thénarienne par le test de pincement pouce-index. La pression est transmise à un enregistreur qui trace une courbe. On étudie ainsi la force de contraction du muscle et l'on s'aperçoit que , si l'on réduit la loge musculaire par le plissement cutané au voisinage du muscle, on obtient une contraction plus forte. L'extensibilité exagérée des loges musculaires serait ainsi responsable de l'hypotonie et l'on réduirait celle-ci en plissant la peau.

Cette explication est partielle car il existe de nombreuses observations d'amyotrophie diffuse sans que l'hyperélasticité soit diffuse et même en l'absence d'hyperlaxité articulaire (formes frustes). Très souvent ces malades ont été fragiles pendant tout leur croissance et gardent une stature frêle.

A côté des signes d'amyotrophie et d'hypotonie des muscles de l'appareil locomoteur, d'autres déficits musculaires peuvent s'observer et concernent le diaphragme en particulier.

BACOLINI (6) rapporte un cas de hernie diaphragmatique chez un nourisson.

KAFFARNIK cite également le cas d'un homme de 38 ans qui présente une hernie diaphragmatique découverte tardivement.

Mac KUSICK rappelle la possibilité d'éventration post-opératoire et la possibilité de hernies acquises.

BRUNO cite également la possibilité de hernies inguinales.

Les éventrations à la suite des interventions sur l'abdomen sont fréquentes chez ces malades. La cicatrisation musculaire comme la cicatrisation cutanée est retardée.

L'énumération des signes principaux et des signes accessoires du syndrome d'Ehlers permet donc de retenir un certain nombre de signes utiles au diagnostic :

1 - hyperélasticité cutanée

2 - fragilité cutanée

3 - hyperlaxité articulaire

4 - fragilité vasculaire

5 - acrocyanose

6 - cicatrices papyracées

7 - nodules calcifiés

8 - tumeurs pseudo-molluscoïdes

9 - hypotonie musculaire

La coexistence de complications ou de malformations diverses aidera au diagnostic dans la mesure où la recherche des signes précédents n'emporte pas la conviction.

III - LES MANIFESTATIONS OCULAIRES

De nombreuses anomalies oculaires ont été décrites au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos (30 - 32). La plupart peuvent exister isolément et sont des anomalies héréditaires de l'oeil dont on connaît plus ou moins bien le mode de transmission. C'est pourquoi , le fait qu'on les ait décrites chez des malades porteurs d'un syndrome d'Ehlers-Danlos, n'écarte pas la possibilité d'une coincidence de deux affections héréditaires chez un même sujet.

Ces manifestations oculaires atteignent différentes formations.

Anomalies du cristallin

La subluxation du cristallin a été retrouvée dans plusieurs cas (191 - 251) Ceci rapproche le syndrome d'Ehlers-Danlos de la maladie de Marfan, autre dysplasie héréditaire du tissu conjonctif. La subluxation cristalinienne n'est pas une manifestation précoce mais peut compliquer le syndrome. La recherche de la subluxation du cristallin peut amener à découvrir le S.E.D. Ce signe a une valeur diagnostique certaine.

THOMAS et CORDIER donnent une interprétation en pensant que les altérations mésenchymateuses provoquent un relachement de la zonule de ZINN.

Anomalies de la cornée

L'association est possible avec une microcornée (DURHAM). Un de nos malades (obs. n°2) présentait des opacités cornéennes que nous avons interpré-

tées comme des séquelles de trachome en raison de sa provenance africaine. Mais l'on sait que les opacités peuvent être héréditaires et faire partie d'une maladie dysplasique du tissu conjonctif (gargoylisme).

Anomalie de la rétine

Deux cas de syndrome d'Ehlers-Danlos (S.E.D.) associés à un syndrome de GROENBLAD-STANDBERG ont permis de découvrir des stries angioïdes au fond d'oeil : "il existe autour de la papille un halo gris ardoisé d'ou partent des stries angioïdes de calibre irrégulier et dentelé : d'autres stries, indépendantes des premières, sont disséminées dans la rétine, plus ou moins étroites, de couleur plus ou moins foncée".

Un autre cas (1) chez un homme de 51 ans est moins sûr quant à la réalité du S.E.D. car il ne présente qu'une hyperélasticité des paupières avec un aspect chalazodermique. Ce malade n'a pas de stigmate de maladie de Marfan mais une subluxation du cristallin et des stries angioïdes au fond d'oeil.

De LANNE (59) a observé une malade dont les lésions rétiniennes intenses conduisirent à la cécité. Elle présentait un soulèvement rétinien par rétinite proliférative, évolutive et d'une dégénérescence maculaire d'origine inconnue. L'auteur émet l'hypothèse de petites hémorragies répétées dues à la fragilité vasculaire. Il n'exitait pas de troubles de la crase sanguine.

COLBACK a revu une malade de BOSSU avec un recul de 9 ans : il retrouve :

. des décollements partiels de la rétine

. un remaniement pigmentaire du aux hémorragies microscopiques.

GADDINI (83) rapporte la possibilité d'hématomes rétro-bullaires réci divants.

Ces atteintes de la rétine sont exceptionnelles aucours du syndrome d'Ehlers-Danlos et l'on peut les rattacher le plus souvent à un mécanisme hémorragique.

Anomalies de la sclérotique

De LANNE , DELARUE et DURHAM ont signalé la présence de "scérotiques bleues" chez leurs malades. Cette anomalie qui semble plus fréquente que les précédentes se rencontre dans tout le groupe de fragilités osseuses congénitales (ostéogenesis imperfecta en particulier).

Le syndrome d'Ehlers-Danlos considéré comme anomalie héréditaire du tissu conjonctif peut trouver place à côté de ces affections : de ce fait les "sclérotiques bleues" sont un signe de valeur pour le diagnostic en dépit de sa rareté.

D'autres anomalies peuvent être retrouvées mais elles ne sont vraisemblablement que des coincidences :

- Enophtalmie bilatérale (LE COULANT)
- Kératocône (PEROSIS)
- Glaucome (DURHAM)
- Astigmatisme progressif (obs. n° 3)
- Mydriase unilatérale isolée (GILBERT)
- Hypertelorisme (DEBRE et SEMELAIGNE , ROBITAILLE et SCHACHTER)
- Epicanthus.

Parmi toutes ces anomalies héréditaires des yeux , troix seulement peuvent apporter un signe valable au diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos :

- l'éctopie du cristallin
- les sclérotiques bleues
- microcornée ou hératocône.

Ceci ne peut qu'inciter à pratiquer un examen ophtalmologique très complet chez les malades que l'on soupçonne de dysplasie élastique.

IV - LES COMPLICATIONS

A - Les complications ostéo-articulaires

La grande fréquence des luxations articulaires est l'un des caractères essentiels du syndrome d'Ehlers-Danlos. Les anomalies qui concernent l'extensibilité éxagérée des ligaments capsulaires sont de même nature que celles de la

trame élastique du derme. C'est ainsi que la laxité articulaire permet d'expliquer les complications articulaires et certaines déformations de l'appareil locomoteur.

- La syphoscoliose

L'apparition progressive d'une cyphoscoliose est un signe très fréquent qui n'est pas l'apanage des formes complètes du syndrome d'Ehlers-Danlos. Elle se constitue en général au moment de l'adolescence et peut rester stationnaire ou au contraire s'aggraver très lentement.

Le premier malade d'HALLOPEAU et de DANLOS avait une cyphoscoliose qui était apparue vers l'âge de 17 ans et avait abouti après 30 ans d'évolution à une déformation thoracique (thorax en carêne).

Un des malades de MARGAROT a également une cyphoscoliose qui est devenue évidente vers l'âge de 9 ans.

Le premier malade cité par COVENTRY a une cyphose thoracique importante qui semble non évolutive (homme de 33 ans).

Dans une forme fruste (obs. n°2) on retrouve une cyphoscoliose dorsale haute à grand rayon cliniquement décelable et confirmée par la radiographie thoracique. Cette anomalie n'entraîne aucun trouble fonctionnel et ne s'accompagne d'aucune douleur.

TURKINGTON rapporte un cas grave : c'est un homme de 29 ans dont la cyphoscoliose a débuté à l'âge de 2 ans et s'est aggravée régulièrement .

Dans 10% des observations on retrouve cette déformation avec des degrés d'intensité variés. Si on admet qu'elle traduit une atteinte de la trame élastique des ligaments, il est assez paradoxal de constater sa présence à l'occasion d'une forme fruste de syndrome d'Ehlers-Danlos où l'hyperlaxité des articulations des mains peut être discrète, sinon absente.

Parfois au contraire (4) dans une forme majeure du syndrome, la cyphoscoliose peut rester discrète.

Mais l'on sait que la répartition corporelle de l'hyperélasticité ligamentaire, comme l'hyperélasticité cutanée d'ailleurs, est plus souvent dissociée que diffuse.

- Le spondylolisthésis est plus rare. (2 cas).

- Les déformations thoraciques.

Elles sont plus rares et sont associées à des cyphoscolioses sévères. Le malade de TURKINGTON a une gibbosité et présente une insuffisance respiratoire aigüe.

Deux autres observations de la littérature rapportent la présence d'un "thorax en carène". (208)

- Les luxations (2 - 139 - 141 - 148)

A coté de luxations facilement réductibles, manifestations fréquentes des formes complètes du syndrome d'Ehlers-Danlos, il existe des luxations récidivantes ou définitives dont le pronostic est beaucoup plus sévère. Les articulations le plus souvent atteintes sont : l'épaule, la tête du radius, les clavicules, le poignet.

Les récidives sont fréquentes et le délabrement de l'anatomie articulaire peut aboutir à une impotence fonctionnelle totale. Voici quelques exemples :

. luxation antérieure de la tête du radius (père du malade de MARGAROT)

. dislocation de l'épaule chez une femme diabétique de 28 ans qui avait fait une chute à l'occasion d'une hypoglycémie;

. dislocation du genou par simple mouvement de retournement dans son lit d'un garçonnet de 12 ans (Mac FARLAND);

. luxation de l'articulation temporo-maxillaire dont les récidives successives amènent une véritable dislocation (252)

. luxation du poignet (264)

. luxations simultanées ou successives de plusieurs articles (202) hanche, coude, épaule, genou.

A côté de ces complications, les auteurs signalent très souvent la présence de luxations congénitales de la hanche.

- Les déformations de segment de membres (52 - 87 - 150)

Ces déformations peuvent être les séquelles de luxations graves : genu valgum, genu recurvatum, cubitus recurvatus.

- Les hémarthroses (147)

Elle apparaissent soit spontanément après un traumatisme dans le voisinage d'une articulation soit comme signe associé à une luxation ou à une dislocation articulaire. L'hémarthrose peut être l'un des premiers signes de la maladie et poser un problème diagnostique avec l'hémophilie. Les hémarthroses du genou sont les plus fréquemment rencontrées (3 cas).

Les examens radiographiques du squelette ne permettent pas de déceler d'anomalies osseuses chez les malades qui présentent une complication articulaire du syndrome. Ils précisent simplement l'ampleur et la topographie des anomalies (cyphoscoliose, subluxations permanentes). La trame osseuse est normale.

NEWTON a rapporté un cas avec ostéolyse distale des membres.

COLBACK signale un épaississement périosté au niveau des os longs.

La survenue de complications articulaires est une éventualité fréquente. Les cas de syndrome d'Ehlers-Danlos retrouvés à partir d'une lésion articulaire ont été signalés (139).

Nous retiendrons certains signes dont la fréquence est un argument pour le diagnostic :

- les luxations récidivantes
- la cyphoscoliose
- la gibbosité thoracique
- les hémarthroses.

B - Les complications cardiovasculaires

Ces complications sont rares mais d'une gravité exceptionnelle.

Leur fréquence est en effet beaucoup moins notable dans le syndrome d'Ehlers-Danlos que dans d'autres affections voisines (anomalies héréditaires du tissu conjonctif) susceptibles de s'accompagner de manifestations cardiovasculaires voisines.

- Les anévrysmes

Les anévrysmes aortiques par dystrophie de la média siègent le plus volontiers sur le sinus de Valsalva et l'aorte ascendante.

Il s'agit parfois d'anévrysmes disséquants. On les met en évidence soit par angiographie directe à contre-courant, soit par angiographie par voie veineuse (2ème temps).

La formation d'un anévrysme peut venir compliquer une maladie héréditaire atteignant le tissu élastique. Il est classique de les rechercher dans la maladie de Marfan et le pseudoxanthome élastique. TUCKER a décrit le seul cas danévrysme du sinus de Valsalva chez une malade âgée de 42 ans dont le syndrome d'Ehlers-Danlos était resté ignoré ; elle présente une hyperélasticité cutanée et une hyperlaxité articulaire nettes : il existe un souff le diastolique simulant une insuffisance aortique rhumatismale, irradiant au bord droit du stermum. L'angio-ciné-cardiographie confirme le diagnostic d'anévrysme et le cathétérisme ne montre pas de shunt. Ce cas unique ne permet pas de faire un rapprochement avec la maladie de Marfan mais peut inciter à pratiquer une aortographie systématique. Mac KUSICK (150) a évoqué la possibilité d'anévrysmes disséquants dans le syndrome d'Ehlers-Danlos(3 cas de formes léthales).

GRAF (282) cite un cas d'anévrysme carotidien spontané.

RUBINSTEIN (218) rapporte un cas qui présentait des anévrysmes intra-craniens . L'histologie montre que l'adventice des vaisseaux intra-crâniens est pauvre et hachée. L'auteur pense qu'une solution de continuité de la trame collagène est peut-être à l'origine de ces anévrysmes et que la pression sanguine concourt à cette dilatation progressive.

- Les ruptures artérielles (4 - 147)

La rupture traumatique d'un vaisseau de petit ou de moyen calibre peut survenir de façon non exceptionnelle.

Mac FARLAND a même observé une rupture artérielle spontanée .

Voici ses deux observations :

Cas n° 1

Garçon de 12 ans, nombreuses dislocations articulaires et hémarthroses, apparition brutale d'une douleur au creux poplité droit. Il s'agit d'une rupture de l'artère poplitée.

Intervention. L'histologie montre une surabondance du tissu élastique dans l'adventice.

Cas n° 2 :

Jeune homme de 17 ans, douleur thoracique syncopale après une partie de basket-ball. Le bras droitest augmenté de volume et cyanotique. Souffle diastolique. Pas de pouls radial. Un hémothorax droit se constitue. Décès. L'autopsie retrouve une rupture de l'artère sous-clavière droite derrière la clavicule. L'histologie montre une fragmentation et un aspect déchiré du tissu élastique et une relative pauvreté du collagène .

Dans le 1er cas : rupture spontanée

Dans le 2ème cas : rupture traumatique.

Ces deux observations dramatiques sont à rapprocher du malade de ALT (2), homme de 55 ans qui présente une luxation de l'épaule, puis "un gros bras" post-traumatique, vraisemblablement du à une rupture artérielle.

Il est vraisemblable qu'une grande partie des complications hémorragiques du syndrome d'Ehlers-Danlos (hémoptysies, hématuries, hémopéritoine, ménométrorragies) est due au même mécanisme de rupture artérielle pure et simple portant sur des artères de petit calibre.

Des modifications électro-cardiographiques peuvent s'associer au syndrome d'Ehlers-Danlos : un malade de PEROSIO présente un bloc de branche incomplet gauche : la malade de COLBACK a un tracé évoquant une ischémie myocardique (mais elle a eu une myocardite infectieuse) ; dans notre observation n° 3, le malade a un bloc de branche droit.

COLBACK pense que l'E.C.G. n'apporte rien de certain à la description du syndrome mais qu'il peut exister parfois une altération congénitale du myocarde.

Enfin, la fibro(élastose sous- endocardique a été citée (1 cas).

Du point de vue anatomique, Mac FARLAND décrit une hyperplasie des fibres élastiques des parois artérielles avec, en un point, une hémorragie disséquante qui clive la média. Ceci rappelle les anévrysmes dissécants que Mac K USICK rapporte. Par ailleurs, il constate que le collagène adventiciel est absent et que le paquet vasculaire se détache très facilement de sa loge.

L'examen cardiovasculaire d'un malade atteint de syndrome d'Ehlers-Danlos peut ainsi découvrir des anomalies variées et jouer un rôle prophylactique quant à la possibilité d'anévrysmes et de rupture artérielle. Beaucoup d'auteurs o ont ainsi remarqué des anomalies de position de la crosse aortique, assez insolite chez des sujets jeunes.

C - Les complications pulmonaires

Dans le domaine des complications possibles mais assez rares du syndrome d'Ehlers-Danlos, les manifestations pulmonaires ont une place de choix.

Nous ne reparlerons pas des insuffisances respiratoires aigües avec coeur pulmonaire chronique (KAFFARNIK, TURKINGTON) qui sont indirectement liées à des déformations intenses (gibbosité, cyphoscoliose grave). Il est vraisemblable pourtant qu'ne altération de la trame élastique du poumon et de la plèvre existe dans ces cas et contribue à la symptomatologie.

Le pneumothorax spontané est une complication que citent PEROSIO et PECORINI. Les nombreuses observations qui font étét d'une tuberculose pulmonaire survenant chez un malade atteint du syndrome d'E.D. ne permettent pas de dire que les pneumothorax tuberculeux sont fréquents.

Le cas cité (191) concerne un pneumothorax idiopathique et son apparition est peut-être la conséquence de l'altération du système de tension élastique de la plèvre.

Les atélectasies pulmonaires sont rares mais nous avons retrouvé une atélectasie post-opéraoire chez un de nos malades (obs. n° 1).

Une malade de BOILEAU a accouché avant terme d'un enfant polymalformé qui présentait une atélectasie pulmonaire.

Il faudra redouter cette complication chez tous les porteurs du syndrome d'Ehlers-Danlos qui doivent subir une intervention chirurgicale quel qu'en soit le motif.

ROBITAILLE a noté l'existence de bronchectasies associées siégeant sur un segment pulmonaire du lobe supérieur (208). Beaucoup plus exceptionnelle encore : la rupture spontanée du poumon qui est citée par PACKER et BLADE (185).

Enfin la possibilité d'hémoptysies par fragilité de la muqueuse bronchique et d'hémothorax s'ajoute accessoirement à ce chapitre.

La malade suivie par ANDRE et coll. fit deux hémothorax à droite puis à gauche à 6 mois d'intervalle. Il s'agissait là aussi d'une perforation spontanée du poumon.

La tuberculose pulmonaire trouve un terrain facile chez ces malades fragiles et affaiblis parfois des complications successives (DEBRE , COLBACK, PEYRI et obs. n° 2)

D - Les complications digestives.

Une diverticulose du tube digestif et le survenue de perforations émaillent l'histoire de certains malades.

La présence d'une diverticulose peut expliquer ainsi certaines complications digestives.

Le malade de LAPAYOWKER (130) était un homme de 35 ans qui présentait une diverticulose et qui mourut dans un tableau d'entérite gravissime.

BROMBART (37) présente le syndrome d'Ehlers-Danlos comme étiologie possible de la hernie hiatale et de la diverticulose du tube digestif à propos d'un malade de 57 ans qui présentait à la fois : une hernie hiatale, un

diverticule sous-cardial de l'oesophage, un diverticule du duodénum, un diverticule du colon ascendant et du colon transverse.

Dans ce cas, le syndrome d'Ehlers-Danlos est typique ; le malade présente une dysphagie sidéropenique. Rappelant l'élasticité des muqueuses signalée par DREYFUS, BROMBART pense qu'il peut exister une hyperélasticité du tissu mésenchymateux du tube digestif et une altération anatomique de la charpente fibromusculaire du hiatus oesophagien. L'exploration fonctionnelle montre en particulier des grandes variations de taille des diverticules. Le premier malade de KASHIWAGI (120) présente également une diverticulite du sigmoïde et meurt d'une hémorragie brutale.

WARTER (269) rapporte également l'association d'une diverticulose duodénojéjunale et du syndrome d'Ehlers-Danlos.

A côté des hémorragies compliquant une diverticulose associée, il faut citer les perforations et, dans ces cas, il n'est pas certain qu'une lésion ou une malformation préexistante soient nécessaires à leur apparition.

ANDRE (4) relate chez la malade dont nous avons déjà parlé, une perforation spontanée de l'intestin grêle à l'âge de 9 ans , qui fut d'évolution favorable.

ROBERTSON (207) a observé une perforation spontanée du coecum dans les suites post-opératoire d'une césarienne. Il évoque le rôle éventuel de la distension des parois coecales.

Notre malade (obs. n°4) a présenté un tableau de perforation avec péritonite sans prodromes ni antécédents digestifs notables. On est frappé de

retrouver une perforation gastrique à bords nets sans trace de lésion préexistante et une très étonnante désinsertion spontanée du grand épiploon le long de la grande courbure de l'estomac.

Ces deux cas mortels sont sans doute rarissimes mais l'on peut néanmoins garder pour probables :

. les complications des diverticuloses

. les perforations, au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos.

Du point de vue histologique , on retrouve des altérations du tube digestif : raréfaction et altération qualitative vraisemblable de la trame de fibres collagène au niveau :

. de la sous muqueuse

. de la séreuse.

Au terme de l'énummération des complications habituelles et exceptionnelles du syndrome, une notion peut se dégager : les hémorragies viscérales sont plus précoces, plus fréquentes que les complications imputables à un autre mécanisme.

V - LES ASSOCIATIONS

Il faut distinguer les malformations congénitales des maladies héréditaires qui peuvent coexister chez des sujets porteurs d'un syndrome d'Ehlers-Danlos. L'intérêt de leur étude est à la fois clinique et génétique. Dans certains

cas la notion de fréquence permettra de penser qu'il s'agit plus que d'une coincidence et pourra aider à classer le syndrome.

A - Les malformations associées.

L'aspect général des malades permet déjà de constater qu'il sont souvent de constitution frêle et gracile mais ceci n'est peut être du qu'au manque d'exercice physique, celui-ci étant rendu impossible ou dangereux par la laxité articulaire.

Leur peau est souvent glabre, fine, soyeuse, d'aspect satiné : la pilosité est réduite. Quant aux anomalies proprement dites, elles sont innombrables.

. lipomes et lipomatose (94)

TOBIAS, ALT, observation n° 2.

. fibromes (NAVARRO).

Les fibromes cutanés sont fréquents. Le malade de l'observation n° 1 présente un fibrome osseux d'un corps vertébral dont l'examen histologique ne montre pas l'association avec une lésion vasculaire.

. naevi (MARGAROT, SIEMENS)

Le malade de RAYBAUD présente des taches mélanodermiques qui rappellent les taches "café au lait" de la maladie de Von RECKLINGHAUSEN.

. lymphangiome. (COHN)

. xanthome plan généralisé (BOVENMEYER)

. Ichtyose (BAZEX, Observation n° 2)

. Kératose pilaire (BAZEX)

. Granulosis rubra nasi (VASILIU)

. Cutis verticis gyrata (LAUGIER)

Ce malade cité a peut-être aussi une acrodermatite continue de HALLOPEAU.

. Hyperkératose (BOILEAU)

Dans cette liste d'anomalies cutanées, les lipomes, les formations naeviques et les troubles de la kératinisation sont les plus souvent retrouvés.

D'autres anomalies concernent les dents (SELLISETH - 230)

. dents surnuméraires (GILBERT)

. hypertrophie gingivale (TURKINGTON)

. diasthème interincisif (obs. n° 2)

. déformations dentaires (microdontie)

. palais ogival

ou en core les ongles :

. absence de lunule unguéale (264)

. ongles striés.

Les anomalies de l'appareil ostéo-articulaire sont également nombreuses :

. cou de girafe

. pterygium coli

. pieds plats

. pied bot (HALLOPEAU - COLBACK)

. dysostose crânienne (DEBRE)

. torticolis chroniques

. spina bifida (observation n° 1 - 117)

et enfin la luxation congénitale de la hanche dont la fréquence est assez grande (CCSTE, BITTEL, COLBACK). Notre malade (obs. n°4) d'origine bretonne , avait sa deuxième fille affligée d'une luxation bilatérale des hanches à la naissance, mais sans signe de syndrome d'Ehlers-Danlos.

Il faut rapprocher ces luxations ou subluxations congénitales qui peuvent s'aggraver, des luxations acquises car elles peuvent aboutir elles aussi à des dislocations et à une impotence fonctionnelle totale.

CCVENTRY a fait le bilan des anomalies squelettiques que l'on peut rencontrer au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos du point de vue radiologique (cyphoscoliose, longueur anormale du cou, rectitude d'un segment de la colonne vertébrale, cervicale, dorsale ou lombaire, malposition des clavicules). Il pense que ces anomalies sont autant de points communs entre les affections héréditaires du tissu mesenchymateux et fait un parallèle avec la maladie de Marfan (épiphysite

et cyphoscoliose), la maladie de Hurler (cyphoscoliose), la maladie de Morquio et la dysostose cleïdo-crânienne .

D'autres anomalies diverses sont encore retrouvées dans les observations :

. syndrome de MICKULICZ et mega-organes (MOURNIER)

. encephalocèle

. brachycephalie - turricephalie.

. éctopie testiculaire (LAUGIER)

. arriération mentale (MARGAROT, LAUNAY, SCHACHTER)

. hernies ombilicales et inguino-crurales.

On peut conclure qu'il existe très souvent une polymarformation et ceci est encore mis en évidence par la fréquence de maladies héréditaires complètes associées au syndrome d'Ehlers-Danlos.

B - Les maladies héréditaires associées.

Il faut citer d'abord les atteintes cardiovasculaires d'une part et les maladies du tissu conjonctif de l'autre.

Parmi les maladies héréditaires du système cardiovasculaire :

- la tétralogie de Fallot (WALLACH)

- la communication inter-auriculaire (FREEMANN)

- l'artère pulmonaire bifide rapportée par BOPP chez un garçonnet de 10 ans d'origine italienne ; pas de signes cliniques en dehors d'un syndrome d'Ehlers-Danlos typique ; E.C.G. normal ; l'angiographie montre un aspect d'artère pulmonaire double avec des branches droite et gauche de diamètre identique ; une association de cette anomalie rarissime à la maladie de Marfan existe (1 cas) .

Parmi les anomalies héréditaires du tissu conjonctif :

- la maladie de Von RECKLINGHAUSEN (92, 151, 182, 186, 232, 264)

La famille étudiée par GOODMAN (12 membres) montre dans cinq cas, une neurofibromatose associée à un S.E.D. plus ou moins complet.

Les deux malades de MARGAROT ont des tumeurs molluscoïdes et des "taches hépatiques".

Le malade de SEZARY dont la mère est atteinte d'une maladie de Recklinghausen , présente une association complète au S.E.D.

Une jeune fille de 16 ans (ORMEA) a un S.E.D. franc, des neurinomes et des taches "café au lait".

TURKINGTON signale de très nombreuses lésions cutanées de neurofibromatoses chez son malade (homme de 29 ans, grabataire, atteint d'une insuffisance respiratoire aigüe).

Toutes ces observations ont permis de penser au cousinage très proche des 2 affections. TOBIAS déjà en 1934 rattachait le S.E.D. à la maladie de Recklinghausen. D'autres auteurs pensent qu'il s'agit de stades différents, voire successifs, d'un processus de développement anormal de l'ectoderme et du mesoderme.

- La maladie de MARFAN (111, 212, 264)

Le malade de ROEDERER, débile mental, atteint d'un S.E.D. , a un allongement considérable des membres et un prognatisme.

Dans une famille étudiée par JANSEN, 3 membres ont une arachnodactylie et un S.E.D. complet, 2 autres ont un S.E.D. fruste et une arachnodactylie.

Le malade de TURKINGTON, lui aussi, présente une arachnodactylie.

Par ailleurs, de nombreux faits cliniques sont communs à ces deux affections mais à des degrés variables :

	Maladie de MARFAN (dolichosténomélie)	Synd. d'EHLERS-DANLOS (cutis hyperelastica)
Hyperélasticité cutanée	discrète	marquée
Cicatrices atrophiques	assez rares	fréquentes
Laxité articulaire	discrète	marquée
Hypotonie musculaire	modérée	modérée
Ectopie du cristallin	pas rare	rare
Anevrysme aortique	pas rare	très rare
Arachnodactylie	constante	rare

Une arachnodactylie isolée des autres signes de maladie de Marfan chez un malade porteur d'un S.E.D. a pour beaucoup d'auteurs une importance diagnostique. L'aspect des téguments, fins, lisses, "soyeux", avec une pilosité

réduite, se retrouve dans les deux affections.

- Le syndrome de GROENBLAD-STRANDBERG(1, 51, 188, 190)

(Pseudo-xanthome élastique et stries angioïdes au dond d'oeil).

Voici les deux observations qui concernent cette association au syndrome d'Ehlers-Danlos:

Cas n° 1 (COTTINI)

C'est une femme de 44 ans, qui présente un S.E.D., un pseudoxanthome élastique, des stries angioïdes et des hémorragies du post-partum. Le grand père maternel avait une maladie de Von Recklinghausen.

Cas n° 2 (PELBOIS)

Femme de 20 ans, S.E.D. et Groenblad-Strandberg.La mère et la grand mère ont un S.E.D.. La tante à un pseudo-xanthome élastique.

ADRIENSSENS pense que ces cas permettent de rapprocher ces affections héréditaires, proches du point de vue clinique, et certainement voisines sur le plan pathogénique. Ces observations ont, avant tout, un intérêt génétique important.

D'autres maladies héréditaires peuvent être associées au S.E.D. (70)

. une chondrodystrophie
maladie de Morquio (177)

. une fragilité osseuse constitutionnelle :
maladie de Lobstein (22)

. une insuffisance médullaire :
maladie de Fanconi (35)

. la progéria (29)

. le syndrome adiposo-génital (89)

. l'hémoglobinose S (39)

Aux U.S.A. BRUNO et NARASHIMAN ont observé 5 membres d'une même famille noire (3 générations) atteints de S.E.D. dont deux présentaient une hémoglobinose S. Cette anomalie caractérisée par le remplacement sur la chaine beta de l'hémoglobine l'acide glutamique par la valine, a été mise en évidence par le test de falciformation positif et l'électrophorèse des hémoglobines (1er cas : Hb S = 32 % ; 2ème cas : Hb S = 28 %).

Chez notre deuxième malade d'origine africaine, il s'agit d'une hémoglobinose S totalement assymptomatique du point de vue clinique.

L'association de cette anomalie au S.E.D. est sans doute une pure conincidence due à la fréquence : en effet aux U.S.A. il y a 8 % de la population atteinte (hétérozygote) et en Afrique jusqu'à 45 % dans certaines contrées.

On peut encore citer l'association avec la polyglobulie (117).

La longue liste d'associations retrouvées chez les malades atteints de S.E.D. met en valeur la fréquente coexistence de deux tares. Mac KUSICK en tire un argument pour la classification du S.E.D. a côté des autres dystrophies du tissu conjonctif. Le rapprochement de ces affections est possble grâce à l'étude génétique de la transmission et aux éventuelles interférences dans une même famille.

CHAPITRE II

ETUDE GENETIQUE

- ETUDE GENETIQUE -

Le mode de transmission héréditaire du syndrome d'Ehlers-Danlos n'est pas déterminé de façon certaine, car il existe un grand nombre de cas isolés.

Deux sortes d'observations sont intéressantes dans ce domaine : celles qui font état de cas typiques ou frustes de S.E.D. chez plusieurs membres d'une même famille et celles qui concernent des familles associant plusieurs maladies héréditaires voisines.

D'autres notions ont une importance accessoire : la race, la répartition selon les pays et la répartion selon le sexe.

Pendant longtemps on a considéré le syndrome d'Ehlers-Danlos comme une affection atteignant uniquement la race blanche (47, 74, 149).

En 1954, CHAKRABORTY a décrit le premier cas chez un hindou de race apparemment pure.

En 1961, BRUNO et NARASHIMAN retrouvent 5 cas (dont un cas incertain) dans 3 générations d'une famille de noirs nord-américains.

Un de nos malades (Obs. n° 2) est un noir africain originaire du Mali, non métissé. Il semble donc que l'atteinte de la race noire puisse exister encore qu'il soit très aléatoire d'affirmer l'absence de métissage ancien pour les noirs des U.S.A.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos a été décrit essentiellement dans les pays suivants : Europe occidentale et centrale, Amérique du nord et Grande-Bretagne.

La répartition suivant le sexe a été évaluée par EMERT :

Hommes 55 %

Femmes 45 %

et par GOODMAN :

Hommes 50 %

Femmes 50 %

Les 351 cas de syndrome d'Ehlers-Danlos publiés dans la littérature montrent :

1 - parmi les formes familiales (215 cas) : hommes 122 (57 %)

femmes 93 (43 %)

2 - sur l'ensemble des observations (351 cas) :

hommes 142 (42 %)

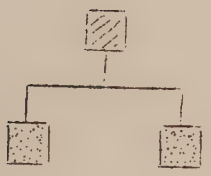
femmes 203 (58 %)

Ces résultats concordent avec les précédents et montrent une légère prédominance pour le sexe masculin.

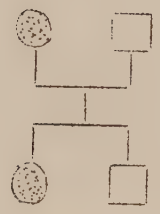
Le syndrome d'Ehlers-Danlos est une affection héréditaire indépendante du chromosome sexuel.

Les observations familiales intéressent en général deux générations beaucoup plus rarement 3, 4, 5 ou 6 générations. Parfois, seuls les enfants sont atteints alors que les parents sont phénotypement sains (KEINING, JAEGER).

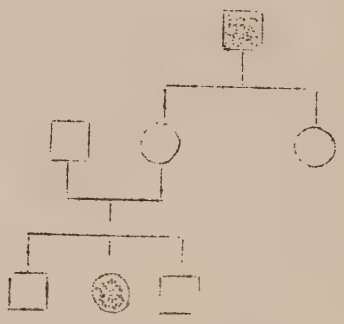
Les observations portant sur 2 générations (5, 88, 122, 124, 129 151, 159, 205, 270, 274, etc...) sont nombreusees.



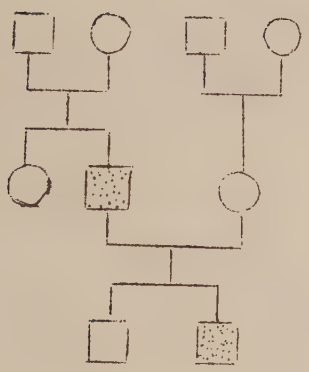
MARGAROT



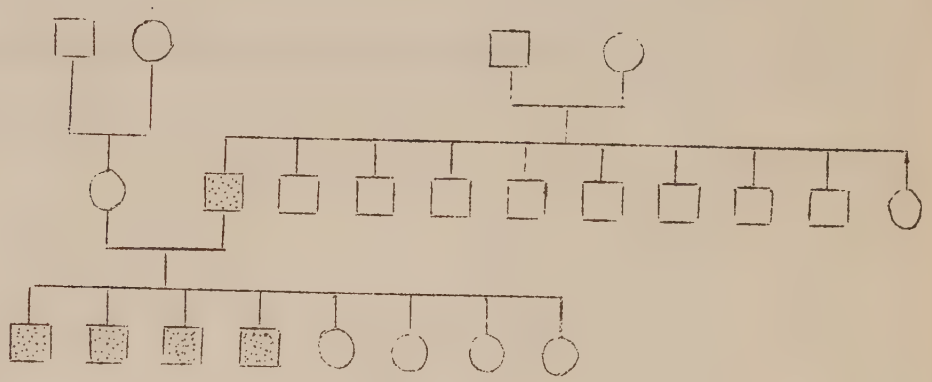
MAURY



MILLER



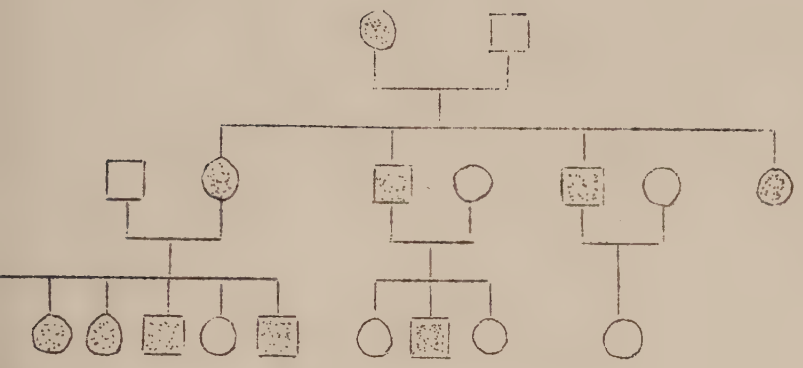
ANGST



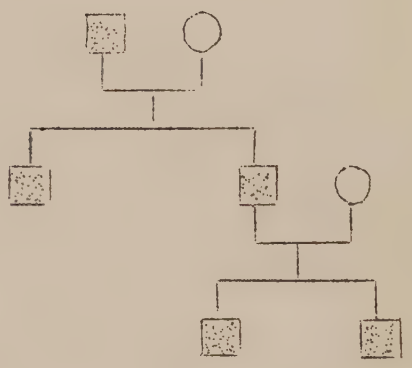
KEY

□ : ♂ ○ : ♀ ▨ : ♂ S.E.D. ◍ : ♀ S.E.D.

Onze observations concernent trois générations (17, 39, 114, 117, 126, 165, 176, 183, 190, 267, 277) :

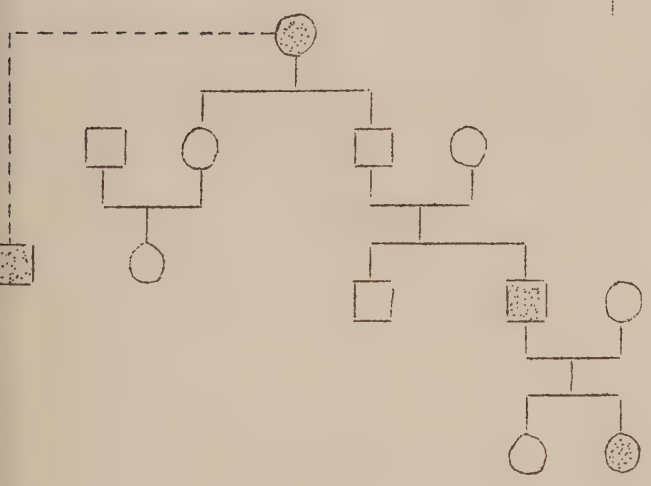


WIENER

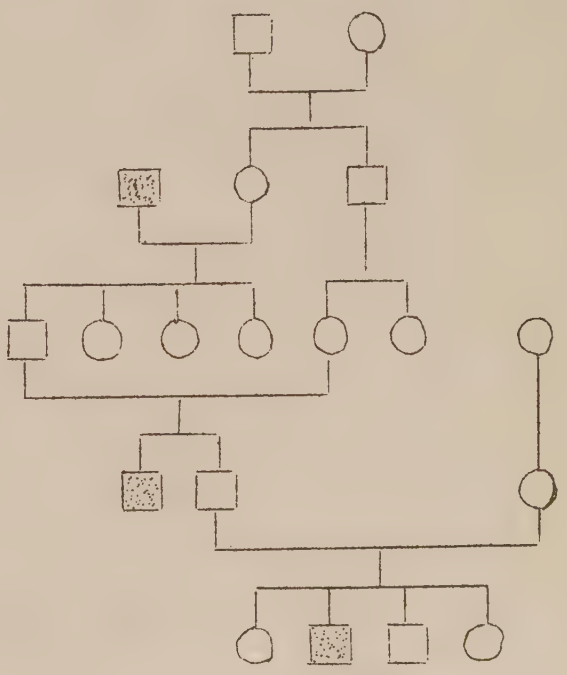


KAFFARNIK

Deux observations concernent 3 générations sur quatre avec saut d'une génération :(116, 224) :

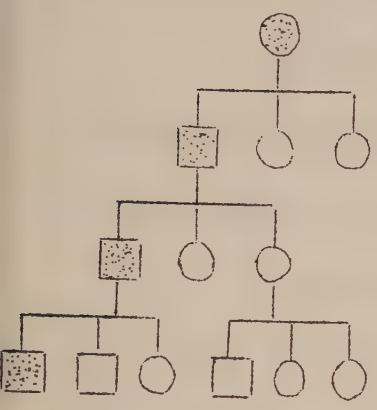


JOULIA

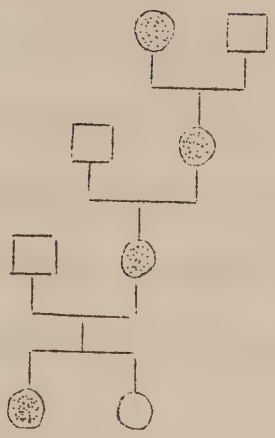


SCHIEMANN

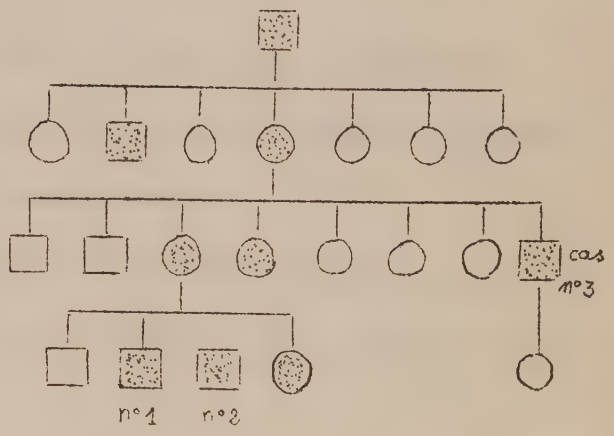
Cinq observations portent sur 4 générations (38, 48, 70, 106 et 243) :



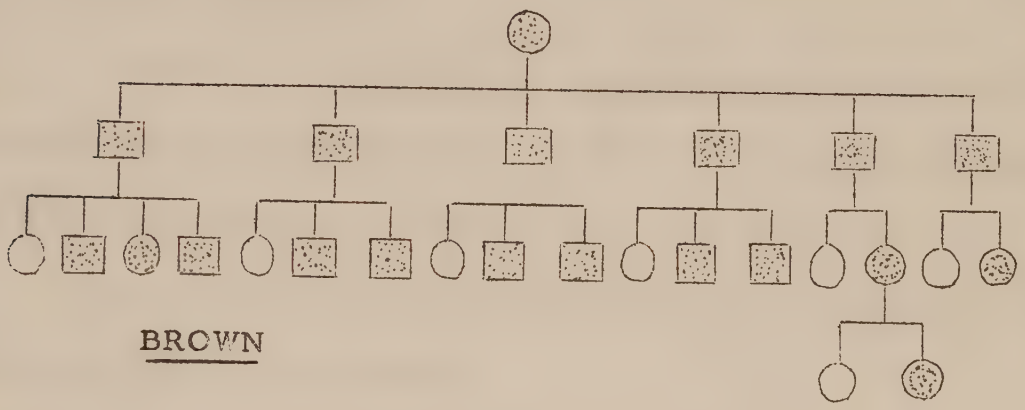
COE



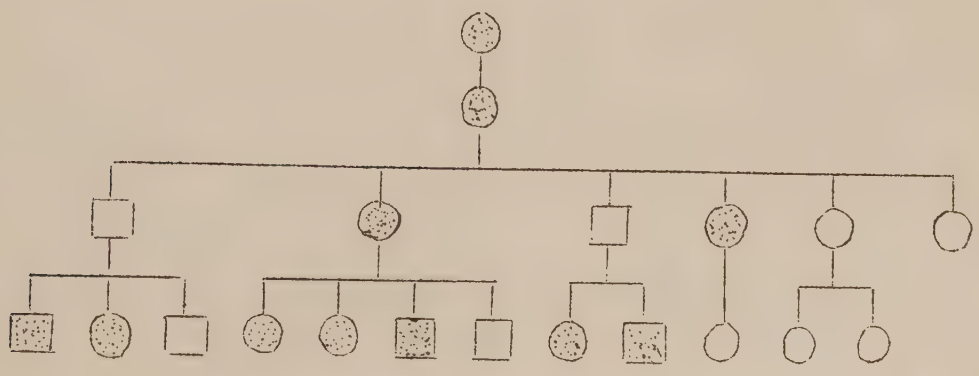
DUPERRAT



HUSEBYE



BROWN



STUART

Il existe enfin l'arbre généalogique de JOHNSON et FALLS qui couvre 6 générations d'une fratrie de 123 membres dont 32 (21 hommes et 11 femmes) sont atteints d'un S.E.D.

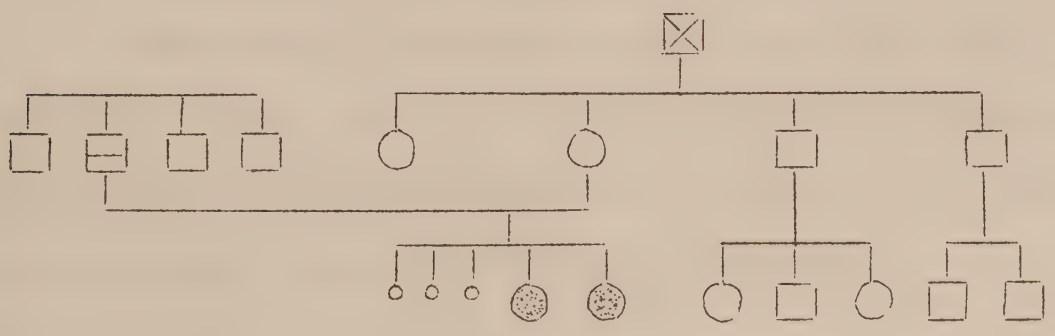
A côté de ces publications qui incitent à penser que le syndrome d'Ehlers-Danlos se transmet sur le mode dominant, il existe quelques arguments en faveur d'une transmission sur le mode récessif (258) :

- les observations de GUILLOT (98), WEBER (270, BROWN (38), RONCHESE (213), SCHOCH (225), TOBIAS (253), WIENER (277), KINGLEWIS (125) et NOVARA (178).

Parfois il s'agit de descendants de mariage consanguin (2ème degré) comme l'a signalé RONCHESE.

A côté de ces publications qui apportent des arguments pour la transmission selon le mode dominant , ou récessif, il faut encore signaler la possibilité de l'apparition d'un "facteur lethal " (PEYRI).

Il faut en rapprocher les observations qui sont le fait d'un état homozygote (JANSEN et JOHNSON).



Hypermobilité articulaire

Hyperélasticité cutanée

(légende de la page précédente)

Fragilité cutanée ou vasculaire

o Fausse-couche

Dans l'observation de JOHNSON il y a une famille issue de deux germains tarés. De cette union sont nés, 1 garçon sain, 2 garçons tarés, 3 filles tarées, 2 garçons mort-nés et il y a eu 4 fausses couches. L'une des filles a une forme majeure du syndrome. Cette observation évoque également la possibilité d'un facteur léthal.

En dehors de ces faits principaux, il existe,dans les familles atteintes, trois autres phénomènes accessoires :

. les conducteurs "phénotypiquement sains ".

Cette possibilité est évoquée par différents auteurs (JOULIA, SCHIEMANN MILLER et STUART). Il est certainement très difficile de déterminer avec certitude l'absence de lésions cliniques chez un sujet car les formes frustes du syndrome peuvent, on le sait, se manifester tardivement.

. l'existence de signes isolés chez les membres d'une fratrie atteinte :

L'arbre de JANSEN, reproduit plus haut, montre que les malades ont un père atteint d'hyperlaxité articulaire seule et un grand-père maternel atteint d'hyperélasticité cutanée et de fragilité cutanée. On peut supposer qu'un aïeul plus ancien atteint lui aussi du syndrome complet a existé.

Made moiselle LIENHART pense qu'à l'intérieur d'une même famille le syndrome clinique peut ainsi revêtir un aspect plus ou moins complet.

Le signe clinique isolé le plus fréquemment retrouvé en l'absence des autres signes cardinaux est la tendance aux hémorragies (GOODMAN et BRUNO).

La famille étudiée par STUART montre chez certains de ses membres l'attenuation d'un signe (hyperélasticité cutanée). De même, un signe absent chez les parents peut se retrouver très nettement chez les descendants.

Ces constatations permettent de supposer que la transmission est sous la dépendance d'un gêne à pénétrance variable.

. l'apparition subite du syndrome chez le descendant d'une famille apparemment indemne.

L'étude généalogique des cas isolés a été faite systématiquement par beaucoup d'auteurs et par JANSEN en particulier. L'apparition du S.E.D. en dehors de toute tare et de toute consanguinité chez le descendant a permis d'émettre l'hypothèse de la mutation d'un seul gêne.

L'on peut essayer de tirer quelques conclusions de cette étude des formes familiales du S.E.D. (indemnes de toute autre association pathologique) :

1) - L'anomalie génétique transmise n'est pas liée au sexe. Elle est transmise indifféremment par le père ou par la mère.

2) - L'affection se trasmet sur le mode dominant régulier dans la majorité des cas. Le pourcentage des descendants tarés est environ de 50 %.

3) - Le gêne a une pénétrance variable. Dans une même famille on peut avoir : soit le saut d'une génération indemne, soit une mosaïque de formes complètes et de formes frustes parmi les membres tarés.

4) - Le phénotype est sous la dépendance d'un seul gêne mutant. Chacun des éléments du syndrome n'est pas lié à un gêne particulier (110).

5) - Il y a possibilité d'apparition d'un facteur léthal ou semi-léthal. On y rattache les formes précocément graves, la possibilité de mortalité infantile importante et la fréquence des fausses-couches.

TRANSMISSION DOMINANTE REGULIERE PAR UN GENE AUTOSOMIQUE MUTE A PENETRANCE VARIABLE.

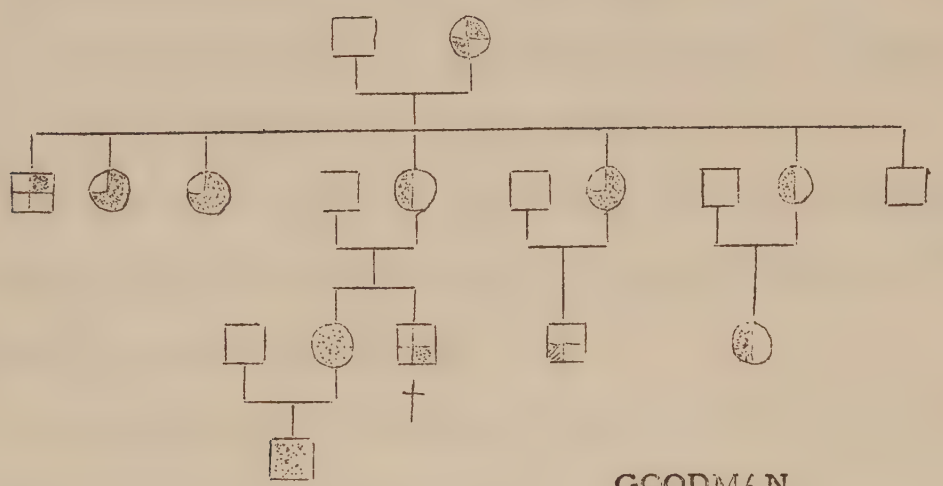
Les formes familiales du syndrome d'Ehlers-Danlos permettent par ailleurs d'étudier les associations à d'autres maladies héréditaires et aux malformations isolées dont la liste est fort longue. Ces notions permettent de retenir certains signes accessoires du S.E.D. comme partie intégrante de l'affection en laissant ce côté ceux qui sont retrouvés dans de nombreuses autres maladies, et

sont, de ce fait, aspécifiques.

Il est intéressant de constater que le syndrome d'Ehlers-Danlos peut coexister avec d'autres maladies héréditaires du tissu conjonctif dans une même fratrie.

Ces exemples ont permis de faire des analogies entre ces syndromes :

1) - L'association avec la maladie de Von RECKLINGHAUSEN (70, 151, 93, 182, 186, 232, 264) :



GCODMAN

Maladie de Von RECKLINGHAUSEN

Syndrome d'EHLERS-DANLOS

Contusions

Hémorragies

Dans cette observation, les deux affections se trouvent réunies chez 5 malades. L'apparition de signes isolés (fragilité cutanée ou vasculaire) chez les autres, coexiste avec la maladie de Von RECKLINGHAUSEN. Quatre autres anomalies dont la transmission héréditaire est admise sont également signalées (diabète, déformation des oreilles, dilatations veineuses, absence de la lunule des ongles). C'est un exemple typique de transmission en bloc de deux gênes autosomiques dominants qui caractérisent chacun une polydysplasie autonome (linkage).

L'apparition de la tendance hémorragique spontanée qui complète le tableau parmi certains membres des générations successives (phénomène de "crossing over") se maintient dans la descendance.

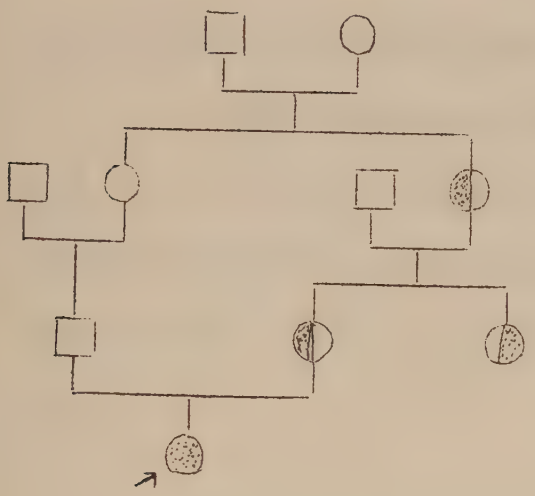
Il faut en outre constater l'aggravation progressive de signes du syndrome d'Ehlers-Danlos jusqu'à la troisième génération (malade grabataire déjà cité, dont un jeune frère est mort d'hémorragies).

En dehors de toute homozygotie, la présence de deux gêne de façon simultanée favoriserait l'apparition d'un facteur semi-léthal.

Chacun des gênes étant responsable de manifestations diverses (notion de polyphénie) il semble que la présence de l'un peut favoriser la plus grande pénétrance de l'autre en mettant l'accent sur l'un des signes phénotypiques.

GOODMAN suggère également la possibilité de linkage des anomalies qui concernent les thrombocytes, les vaisseaux sanguins et le collagène.

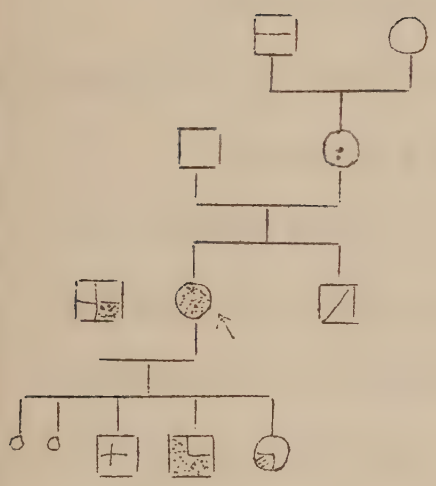
2) - L'association avec le syndrome de GROENBLAD-STRANDBERG (1;51, 188, 190) :



S.E.D.

Pseudo-xanthome

PELBOIS



Recklinghausen

Epilepsie

S.E.D.

Pseudo-xanthome

Syphilis

Troubles vasculaires

Ulcère gastrique

COTTINI

Le malade de PELBOIS réunit les deux affections mais elle est la seule de la famille à présenter à la fois : pseudo-xanthome, stries angioïdes, hyperélasticité cutanée et articulaire.

L'arbre généalogique de COTTINI constitue un remarquable échafaudage de tares variées : maladie de Recklinghausen, pseudo-xanthome, S.E.D., syphilis acquise avec ectasie aortique, épilepsie. COTTINI pense que la dystrophie élastique transmise en dominance est peut-être due à une mutation sur terrain taré.

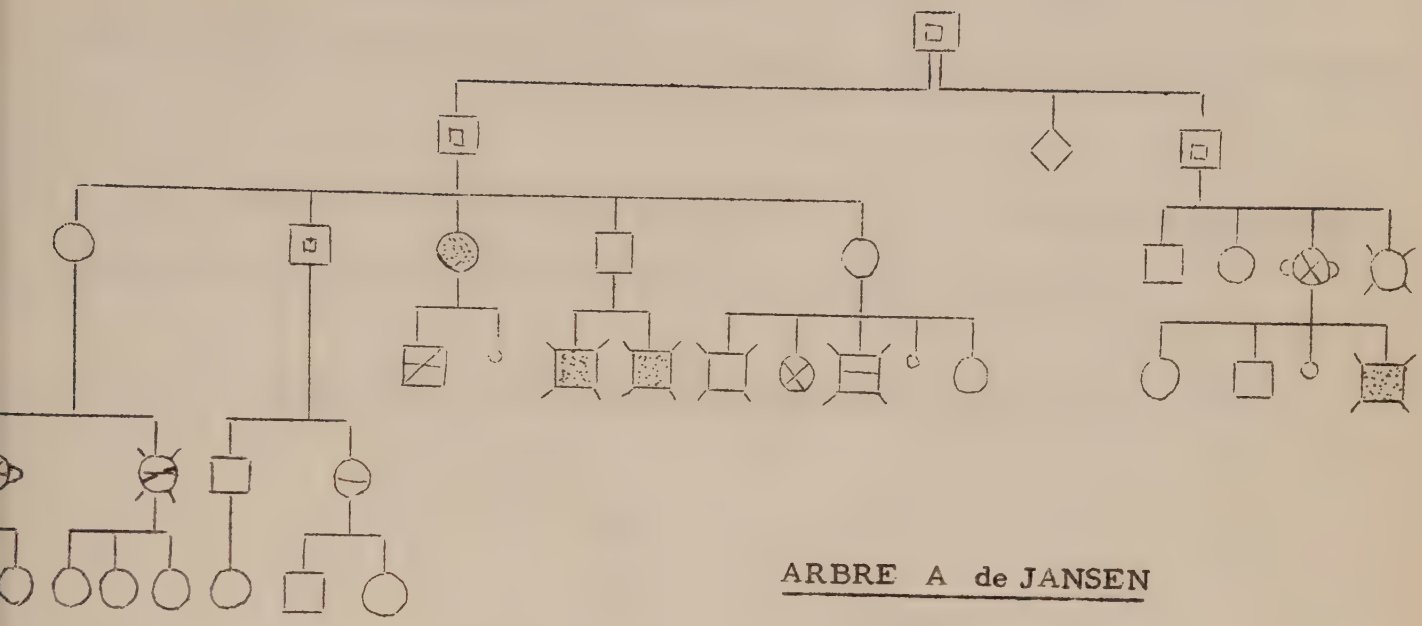
3) - L'association avec la maladie de MARFAN (111, 212, 264)

JANSEN a étudié une famille présentant des associations complètes :

(voir arbre généalogique page suivante)

L'arachnodactylie et le S.E.D. se transmettent ensemble en dominance irrégulière dans cette famille.

GOODMAN a constaté que la coexistence d'une arachnodactylie (sans autres signes) et d'un S.E.D. avec complications vasculaires peut rapprocher les 2 affections sur le plan génétique. La possibilité de sompli cations vasculaires similaires dans la maladie de M arfan ' et le S.E.D. est trop rare pour que l'on puisse penser à une relation entre eux. Par ailleurs aucune tare chromosomique produisant uniquement des effets cardiovasculaires n'a jusqu'à présent été identifiée (150).



ARBRE A de JANSEN

Fragilité cutanée ou vasculaire

Hyperélasticité cutanée

Hypermobilité articulaire

Epidermolyse bulleuse

Syndrome d'Ehlers-Danlos

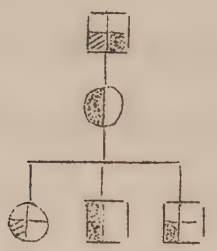
Arachnodactylie

Alcoolisme

4) - Il faut rattacher à ce chapitre les associations déjà signalées avec d'autres dysplasies conjonctives (maladie de Lobstein et maladie de Morquio).

Sous un angle différent l'association du S.E.D. avec une hémoglobinopathie est intéressante puisqu'il s'agit de deux tares dominantes :

- Syndrome d'Ehlers-Danlos et Hémoglobinose S. (39, obs. n°2)



BRUNO

Hémorragies

S.E.D.

Drépanocytose

Les auteurs suggèrent le rôle de la consanguinité et de la tare globulaire dans la pénétrance du gêne autosomique dominant du S.E.D.

Les associations du syndrome d'Ehlers-Danlos à ces maladies hérédi taires et aux innombrables malformations citées dans l'étude clinique ont été à l'origine de diverses théories. Les unes (182) tendent à rapprocher le S.E.D., la maladie de Marfan et le pseudo-xanthome élastique : il s'agirait alors d'une

anomalie unique pouvant donner,selon les membres de la fratrie, différents signes cliniques . Pour la maladie de Recklinghausen , les critères cliniques et histologiques sont trop nets pour que l'on puisse penser à une analogie avec le S.E.D. Seule la fréquence des associations est troublante ; certains auteurs ont pensé que la présence d'une tare peut favoriser la mutation d'un gêne et être responsable de sa pénétrance plus ou moins grande.

D'autres théories (51,149) reposent sur la notion de polyphénie : un seul gêne est responsable d'un phénotype qui comporte plusieurs expressions cliniques. De là, la notion de polydysplasie car chacun des organes qui contiennent le tissu atteint peut être le siège de manifestations cliniques. Des anomalies génétiques voisines mais distinctes les unes des autres sont susceptibles de créer ainsi toute la gamme des polydysplasies héréditaires du tissu conjonctif. Le S.E.D. peut être ainsi classé dans ce groupe à côté de 5 autres affections : la maladie de Marfan, le pseudo-xanthome élastique, la maladie de Hurler (gargoylisme), la maladie de Morquio et l'osteogenesis imperfecta.

Ces associations pathologiques permettent ainsi de préciser quelques notions :

1) - les différents gênes peuvent se combiner par linkage

2) - chaque gêne est responsable d'un phénotype précis mais certains signes peuvent être identiques dans deux phénotypes différents.

3) - les différences d'expression du phénotype, des formes frustes jusqu'à celle qui s'accompagnent d'un facteur léthal ou semi-léthal, peuvent

s'expliquer par la présence d' un gêne favorisant la plus grande pénétrance de l'autre.

4) - les manifestations hémorragiques et vasculaires ne sont pas sous la dépend ance d'un gêne mutant particulier.

Signalons enfin que les recherches d'anomalies chromosomiques n'ont pas donné de résultats (25).

Du point de vue pratique enfin, l' on pourra tirer argument pour le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos de la notion d'hérédité directe et il faudra rechercher soigneusement des signes dissociés du syndrome chez les ascendants ou collatéraux.

CHAPITRE III

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

On a recherché tout naturellement à mettre en évidence des désordres biologiques dans tous les cas de S.E.D. et plus particulièrement dans ceux qui s'accompagnaient de manifestations graves articulaires, vasculaires, digestives ou plumonaires.

Ces recherches sont décevantes par l'inconstance des résultats positifs qui ont pu être constatés. La fréquence des troubles hémorragiques et l'altération réelle de la trame collagène a conduit à explorer systématiquement l'hémostase et le métabolisme des mucopopysaccharides de ces malades.

1 - Les troubles de l'hémostase (4, 25, 33, 54, 120, 82, 264, 272)

FRICK signale trois malades chez lesquels la recherche du signe du lacet est positive. Tous les autres tests de l'hémostase sont normaux.

La malade d'ANDRE aux multiples complications vasculaires a simplement un signe de la ventouse positif.

DAY signale un déficit en thromboplastine dans 2 cas de S.E.D.

LISKER retrouve un déficit en facteur IX (Christmas factor) chez deux malades.

FAUTL retrouve une diminution du facteur HAGEMAN.

TURKINGTON a noté un retard à la rétraction du caillot et un déficit en facteur IX (diminution de la consommation de prothrombine).

Un des maladesde la famille étudiée a aussi un allongement du temps de saignement.

KASHIWAGI à l'occasion d'une étude portant sur 3 cas, dont un mortel, et les 3 enfants de l'un des malades, retrouve un certain nombre d'anomalies portant non seulement sur l'hémostase mais aussi sur la morphologie plaquettaire.

Chaque malade a été exploré de la façon suivante : temps de saignement, temps de coagulation, test de résistance capillaire, étude de la rétraction du caillot, temps de Quick, taux de prothrombine, test de Soulié, test de Biggs et Douglas, recherche de fibrinolyse, taux de fibrinogène et étude plaquettaire avant et après modification (traitement par l'oscillateur de Raytheon).

Les résultats sont les suivants :

. léger retard à la retraction du caillot (4 cas)

. diminution de la consommation de prothrombine (tous)

. test de formation de la thromboplastine (anormal dans 2 cas)

L'étude des plaquettes (au microscope électronique) montre une augmentation des formes en métamorphose visqueuse dans 6 cas, et une survie plaquettaire très perturbée.

Ces résultats complètent ceux qui avaient été précédemment publiés mais ils sont trop isolés pour être considérés comme spécifiques.

Les publications de S.E.D. n'ont pas bénéficié jusqu'à présent de façon systématique d'une étude aussi complète de la coagulation. Chez nos malades, les tests d'hémostase étaient normaux et la morphologie plaquettaire n'a pas été étudiée.

De ces faits, on peut retenir deux possibilités :

- le retard à la rétraction du caillot

- le déficit en facteur IX,

tout en sachant qu'aucune des anomalies possibles n'est constante.

La constatation de désordres plaquettaires dans le S.E.D. peut permettre un rapprochement avec l'ostéogenesis imperfecta (maladie de Lobstein) dans laquelle ces désordres sont fréquents (et qui peut être associée à la thrombasthénie de Glanzmann).

C'est ainsi que les plus récents travaux sur le S.E.D. en matière d'hémostase font penser aux premières théories pathogéniques qui suggéraient des analogies avec l'hémophilie et les thrombopathies en raison même des manifestations hémorragiques graves du syndrome (164).

2 - L'étude du métabolisme du collagène (7, 24, 25, 155, 238)

L'étude de l'hydroxyproline peut donner quelques résultats. L'hydroxyproline provient des fibres collagènes immatures qui ne sont pas encore organisées pour former la trame collagène. On étudie surtout son excrétion urinaire après un régime pauvre en gélatine (oeufs, lait et fromages seulement). On la met en évidence par électrophorèse : bande d'absorption à 354 mu (avec réaction cadmium-ninhydrin et methanol).

Le taux urinaire normal est de 26,3 mg $\pm$ 12,8/24 h (238). Ce taux varie avec la croissance ; il est diminué dans l'hypothyroïdie.

Ces dosages de l'hydrocyproline et de la proline donnent des résultats très inconstants, soit normaux (WESCHLER) entre 11 et 19 mg/24h, soit augmenté (BLAND, BADANCIU).

MASON et RIGBY ont étudié la stabilité thermique cutanée dans le syndrome d'Ehlers-Danlos et concluent à un défaut qualitatif des fibres collagènes par appauvrissement en proline et en hydroxyproline.

Ces techniques qui étudient la stabilité moléculaire du collagène (en solution neutre, puis à pH = 1) permettent de penser que le déficit en hydroxyproline est responsable de l'altération du collagène.

Pour d'autres, l'anomalie du collagène est purement quantitative . Il est vraisemblable qu'il existe une altération du collagène parallèle à l'atteinte des fibres élastiques, mais il n'est pas possible d'affirmer qu'il existe un lien certain entre les dosages biologiques et l'étude histochimique du collagène

D'autres anomalies biologiques ont été constatées dans certains syndromes d ' Ehlers-Danlos. Comme par exemple la présence d'uroporphyrines (1 cas) des transaminases élevées mais elles ne peuvent pas être interprétées.

L'étude de l'hémostase et de l'excretion urinaire des acides aminés garde un intérêt certain mais ses résultats sont souvent décevants.

CHAPITRE IV

LES ETAPES DU DIAGNOSTIC

LES ETAPES DU DIAGNOSTIC

Les signes cliniques et les antécédents héréditaires suffisent à établir le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos. En effet les examens complémentaires sont insuffisants et l'histologie n'apporte pas toujours une image typique.

DUPERRAT et collaborateurs, ont proposé un système simple pour noter chaque signe clinique et établir le diagnostic d'une manière qui rappelle un peu le "bridge" ; ce système permet d'évaluer la valeur :

1 - des manifestations primitives comprenant les signes cardinaux et les signes accessoires du syndrome ainsi que les complications.

2 - les manifestations malformatives associées.

Voici cette cotation :

I - A) Peau

hyperélasticité cutanée	1 1/2	point
fragilité cutanée	1	point
cicatrices papyracées	1/2	point
décollements cutanés	1/2	point
désunion des cicatrices	1/2	point
tumeurs pseudo-molluscoïdes	1/4	point
nodules sous-cutanés	1/4	point

B) Vaisseaux

Fragilité vasculaire	1/2 point
Dilatations anevrysmales	1/2 point
Acrocyanose	1/4 point

C) Viscères

Diverticules digestifs	1/2 point
Rupture du poumon	1/2 point

D) Muscle

Hypotonie musculaire	1/4 point

E) Articulations

Hyperlaxité articulaire	1 1/2 point
Cyphoscoliose	1/4 point
Luxations récidivantes	1/4 point

F) Oeil

Ectopie du cristallin	1/2 point
Sclérotiques bleues	1/4 point
Hémorragies rétiniennes	1/4 point

II - Malformations associées

Germe recurvatum	1/4 point
Arachnodactylie	1/4 point
Pied bot	1/4 point

III - Hérédité 1 point

3 POINTS ou PLUS = Syndrome d'Ehlers-Danlos , à condition qu'il existe au moins deux des signes cardinaux.

Ce système permet de rattacher au syndrome certaines formes frustes ou incomplètes ; dans les formes complètes , le diagnostic est le plus souvent évident.

Deux cas particuliers sont intéressants à signaler :

1 - Les formes de l'enfant :

Dans d'assez rares cas le diagnostic de S.E.D. a pu être porté dès la naissance ou dans les premières années de la vie.

Parfois l'attention sera attirée par des troubles hémorragiques d'emblée, parfois plus tardivement un simple retard à la marche peut être la manifestation de la laxité articulaire.

2 - La grossesse (ROBERTSON, BOILEAU, SAMUELS, Obs. n°4)

Chez les femmes atteintes du syndrome d'Ehlers-Danlos, on a pu remarquer différents incidents très particuliers :

. les accouchements prématurés

. la fréquence des hémorragies du post-partum

. l'absence de travail à l'accouchement avec un utérus atone, flasque et nécessité parfois d'une césarienne.

. la fréquence relative des fausses couches (COTTINI, JANSEN) lorsqu'il existe une forme familiale du S.E.D.

Il est cependant rarissime que ce soit par le biais d'une complication que l'on fasse la découverte du S.E.D.

En outre le diagnostic doit tenir compte :

1 - de la précocité d'apparition des signes

2 - de la dissociation des signes des formes frustes

3 - de l'enchainement des complications.

Ceci permet de distinguer des formes qui restent stationnaires et permettent une vie normale et des formes qui sont évolutives. L'évolutivité du S.E.D. est essentiellement caractérisée par la répétition de plus en plus fréquente de complications, vasculaires par exemple, comme si les altérations tissulaires allaient en progressant. Les formes mortelles sont rares (Mac KUSIK, Mac Mac FARLAND, Obs. n° 4).

Enfin, pour les complications articulaires la notion d'évolutivité est moins nette car ce sont les mouvements qui contribuent au relâchement progressif des capsules articulaires. L'hypotonie musculaire a également un rôle favorisant.

CHAPITRE V

ETUDE HISTOLOGIQUE

ETUDE HISTOLOGIQUE

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est l'expression clinique d'une atteinte du tissu élastique. La peau, les ligaments et les viscères qui contiennent en nombre variable des fibres élastiques indispensables à leur structure, peuvent être le siège de lésions histologiques.

On ne peut pas dissocier l'étude de la fibre élastique de celle des fibres collagènes qui semblent participer aux lésions du S.E.D.

I - LA FIBRE ELASTIQUE (CHARLES, LE COULANT, TUNBRIDGE, JANSEN, SUMMER, MASCARO, VERNES, AYER, LOEVEN ...)

La fibre élastique est l'unité histologique du tissu élastique et s'organise en une trame. Cette trame, dont l'élasticité est variable selon les organes, est le lien de continuité commun aux différents éléments du tissu conjonctif : les cellules, les fibres conjonctives et les substances mucoïdes.

A - Historique.

Vers le milieu du 18ème siècle, Von HALLER a mis en évidence les propriétés élastiques du tissu conjonctif.

JACOB HENLE en 1841 met en évidence le tissu élastique dans les parois vasculaires.

En 1896, UNNA étudie les méthodes de coloration du tissu élastique

et les phénomènes d'involution.

HORBACZEWSKI (1882) étudie les propriétés de solubilité.

EIJKMANN (1904) découvre des enzymes élastolytiques d'origine bactérienne (pseudomonas pyocyanea) et démontre la lyse du tissu élastique sur une paroi aortique.

STEIN (1938) propose des méthodes d'analyses de la substance élastique.

En 1949, BALO et BANGA décrivent l' "élastase" dans l'extrait frais de pancréas et dans une poudre de pancréas désséchée dans l'acétone et obtiennent une forme cristallisée.

HALL montre qu'il existe deux fractions dans l'élastase, l'une protéolytique, l'autre mucolytique.

BLOOM étudie la formation in vitro des fibres élastiques sur des cultures de tissus.

LOEVEN (1962) isole un inhibiteur pancréatique de l'élastase faisant partie des alpha-2- globulines du sérum.

En 1961 , COMTE met en évidence le pouvoir élastolytique des filtrats de culture d'un germe appartenant au groupe subtilis mesentericus et compare cette action à celle de l'élastase pancréatique.

Parallèlement à ces études enzymatiques, on a essayé de préciser la structure du tissu élastique en utilisant la diffraction des RX es le microscope électronique.

Toutes ces techniques sont utilisées pour l'étude du S.E.D. et des autres maladies du tissu élastique.

B - Phylogénèse.

Les invertébrés ont peu de tissu élastique. Celui-ci apparaît chez les vertébrés. On le retrouve sous forme d'un tissu organisé au niveau des vaisseaux d'un poisson (Lophius piscatorius).

C - Ontogénèse.

ASCHOFF (1893) : apparition des fibres élastiques sur l'aorte de l'embryon humain (4ème semaine). A la 10ème semaine, le tissu élastique pulmonaire est visible ; il se développe jusqu'à la naissance puis diminue parallèlement à la diminution de pression dans l'artère pulmonaire.

A la 16ème semaine, apparition dans les artères coronaires et cérébrales, puis dans les vaisseaux pulmonaires à la 20ème semaine.

Les fibres élastiques s'organisent sur l'arbre bronchique à partir du 4ème mois. (A cette date , le tissu pulmonaire élastique définitif est déjà constitué).

Le tissu élastique de la peau apparaît au 5ème mois, d'abord au niveau des vaisseaux, puis au niveau du derme. D'ailleurs l'apparition du réseau élastique dermique est variable selon les régions du corps et s'échelonne jusqu'au 9ème mois.

D - Histologie et histochimie.

Les méthodes de fixation du ttisu élastique utilisent certaines propriétés : il résiste au formol : il fixe l'acide osmigue ; la déshydratation par l'acétone et l'acide phosphotungstique donne une rétraction.

Les coupes en congélation sont utilisées pour les études au microscope électronique.

Les méthodes de coloration du tissu élastique sont nombreuses :

. orcéine (UNNA)

. fuschsine resorcine (WEIGERT)

. fuschsine paraldehyde (GOMORI)

. fuschsine basique, noir Soudan

. le bleu du Nil

. l'hématoxyline ferrique (VERHOEFF)

L'intensité des colorations obtenues varie selon les régions tégumentaires. Les méthodes d'extraction du tissu élastique sont de natures diverses :

- physiques par ébullition simple ou avec l'acide acétique
- chimiques par l'acide formique qui désagrège les fibrilles.

Les résultats de ces moyens d'exploration montrent que le tissu élastique est formé par un réseau de fibres élastiques anastomosées entre elles.

Ces fibres sont sinueuses et disposées dans toute l'épaisseur du derme ; elles sont moins abondantes autour des glandes sudoripares et au niveau de la fonction dermo-épidermique où elles se divisent en un "chevelu" de fines

fibrilles. Elles renforcent la paroi des vaisseaux dermiques. Au niveau des artères élastiques, la média comporte 60 à 70 lames élastiques fenêtrées et reliées entre elles par des fibres obliques. Au niveau du poumon et de la plèvre les fibres sont disposées dans les trois dimensions. La particularité du tissu élastique est d'être orientée dans les trois dimensions sans que l'entrelacement des amas de fibres élastiques anastomosées entre elles ait une fin. En effet, des ramifications dans tous les plans existent entre chaque amas plus ou moins bien limité.

Chaque fibre élastique a un diamètre de 4,5 μ ; elle est composée de deux atures fibres de 2 μ de diamètre et ces dernières sont faites de 2 fibres de 1 μ à disposition hélicoïdale. On peut suivre la fragmentation du diamètre jusqu'aux fibrilles de 200 Angströms.

Les membranes élastiques sont constituées par de telles fibrilles parallèles entre elles.

Certains auteurs avaient pensé que le tissu élastique pouvait se présenter sous forme de grains dont la fusion donnait une fibrille. Mais cet aspect granulaire correspond en réalité à une altération du tissu élastique. D'autres auteurs ont évoqué la possibilité de 3 types d'organisation en filaments, en réseaux et en pelotons.

Le microscope électronique a permis de préciser que les fibres élastiques étaient groupées par deux et tordues sur elles-mêmes et que

l'organisation dans l'espace échappait à toute systématisation.

En outre, signalons que la fibre élastique ne présente aucune striation.

Ce tissu ainsi constitué a un certain nombre de propriétés physico-chimiques. L'élasticité et la résistance du tissu élastique ont permis de le comparer à un "squelette mou" du corps humain (3).

Ce sont les organes soumis à des déformations périodiques (peau, ligaments, vaisseaux) qui contiennent la plus grande quantité de tissu élastique.

YOUNG précise que la tension de rupture est d'environ 3×10^6 dynes par cm^2. Cette résistance s'amenuise d'ailleurs avec l'âge au niveau de la peau comme l'ont montré KIRK et CHIEFFI (3).

Les variations thermiques modifient les propriétés : au dessus de 25 °C la contractilité augmente, au dessous de 25 °C l'extensibilité augmente.

Toute déformation est reversible entre 0° et 60 °C.

Du point de vue chimique , chaque fibre est formée par une matrice d'aspect amorphe. CHARLES (1961) pense qu'il existe une membrane plus ou moins dense autour de la fibre élastique et que le matériel élastique est noyé dans une substance amorphe. HALL (1964) pense que la matière amorphe est formée d'un agrégat de microfibrilles. La substance élastique proprement dite, ou élastine serait une protéine fibrillaire du groupe des scléroprotéines. Elle est insoluble dans l'eau, l'alcool, les acides et les bases diluées et les sels en solution.

La substance élastique contient des éléments inorganiques (phosphore et calcium) et des acides aminés. Dans la peau on retrouve les proportions suivantes :

hydroxyproline :	1,66 %
Proline	15 %
Glycine	29 %
Alanine	25 %
Valine	17 %
Leucine	9 %

et de faibles quantités de tryptophane, cystine, tyrosine et histidine.

Cette composition en acides aminés est différente de celle de la fibre collagène, fibre striée périodiquement (640 Å), qui contient plus de proline et d'hydroxyproline et moins de valine.

HALL a décrit une fraction lipolytique dans le tissu élastique.

LANSING avait émis l'hypothèse que l'élastine était une lipoprotéine

La dernière fraction du matériel élastique est constituée par des mucopolysaccharides.

E - Histogénèse.

Deux théories essayent d'expliquer l'origine de la fibre élastique :

. origine extracellulaire (KOLLIKER, FUSS). Il existerait une coalescence de granulations élémentaires qui aboutirait à la fibre élastique.

. origine cytoplasmique (SCHUWANN, BOLL, HERTIG)

Il existerait une cellule formatrice de la fibre élastique par analogie avec le fibroblaste et la fibre collagène. LOISEL appelle cette cellule l' "élastoblaste". L'existence d'une telle cellule n'a jamais pu être prouvée de façon précise. Néanmoins ces théories cytoplasmiques expliquent la formation de la fibre élastique par un mécanisme de synthèse à l'intérieur du cytoplasme cellulaire.

On admet à la suite des travaux de BLOOM sur des cultures de muscle cardiaque de cobaye, que les fibres élastiques ont une origine extra cellulaire. Ce matériel élastique serait formé au voisinage de certaines cellules, fibroblastes ou cellules indifférenciées. PARTRIDGE pense qu'il existe une substance pré-élastique à partir du fibroblaste qui peut donner naissance secondairement à l'élastine et à la fibre collagène.

TUNBRIDGE signale que la synthèse de l'élastine au sein du tissu conjonctif s'accompagne d'une présence abondante de matériel métachromatique (mucopolysaccharides).

Plusieurs autres faits rapprochent la fibre élastique et la fibre collagène:

1 - la dégradation du collagène peut donner naissance à des substances proches de l'élastine.

2 - une substance appelée "métacollagène" (143) semblable à l'élastine au microscope électronique s'en différencie uniquement par une élasticité différente.

3 - in vivo, élastine et collagène sont en relation intime et il semble que la dégradation du collagène est concommittante de la formation de l'élastine (HALL).

Au total, la fibre élastique se forme au voisinage de cellules indifférenciées , voisines du fibroblaste en liaison avec la formation ou la dégradation du collagène. L'existence d'une fibre pré-élastique n'est pas prouvée.

Ce rappel histologique et histochimique des notions classiques , permet d'interpréter les images pathologiques. Néanmoins, sur les préparations anatomo-pathologiques, on préfère parler de MATERIEL ORCEINOPHILE.

LANSING identifie ce matériel orceinophile, c'est-à-dire toutes les structures qui se colorent par l'orceine, à l'élastine.

Pour TUNBRIDGE, ce matériel dérive de la dégradation collagène par changement des dispositions moleculaires. Quel que soit la nature exacte de cette substance orceinophile, c'est elle qui est directement accessible à l'examen dans les maladies du tissu élastique.

II - LES METHODES D'ETUDE SPECIALES. (LOEVEN, AYER)

En appliquant à la pathologie les méthodes enzymatiques de digestion du tissu élastique par l'élastase , on peut déterminer la nature des fibres élastiques lésées.

1 - Les élastases (BALO et BANGA, HALL, LOEVEN, COMTE)

L'élastase pancréatique est formée de deux fractions :

. Lélastoprotéinase (E2) , élastase vraie (poids moleculaire 25 000)

. L'élastomucase (E1) ou composante mucolytique de l'élastase.

Des méthodes électrophorétiques permettent également de penser qu'il y a une troisième composante non identifiée (E'2).

Certaines enzymes dont la trypsine semblent contenir de l'élastase vraie lorsqu'elles ne sont par pures. GROSS en 1949 avait observé la transformation du tissu élastique en filaments élémentaires de 70 angströms, mais LANSING, en 1951, ne retrouve pas ce phénomène en utilisant de la trypsine purifiée.

Les deux élastases pancréatiques sont des protéines qui agissent à un pH optimum de 7,4. LOEVEN décrit leurs propriétés respectives : stabilité, toxicité, antigénicité. Les élastases d'origine bacterienne ont des propriétés voisines.

2 - Les inhibiteurs des élastases

BANGA en 1949 et LOEVEN en 1962, on t isolé un inhibiteur sérique de l'élastase (fraction des alpha-2- globulines du sérum). On ne connait pas d'inhibiteur de l'élastomucase mais BANGA pense qu'il existe.

Les fibres et le tissu élastique seraient ainsi soumis à l'action d'un complexe enzymatique "élastase-inhibiteur de l'élastase". Le tissu élastique normal dépendrait de l'équilibre de ce complexe.

3 - Les résultats.

Sur des préparations fixées par le bouin ou le formol, ou traitées par congélation , l'éalstase transforme les scléro-protéines de l'élastine en protéines solubles. La digestion du tissu élastique par l'élastase est fonction de la durée d'incubation. Les propriétés tinctoriales du tissu élastique diminuent puis disparaissent. Au bout d'une incubation de 8 heures, tout le matériel élastique a disparu. Si l'incubation est moins longue (1h, 2h, 4h) on observe l'apparition d'un matériel fibrillaire élémentaire qui forme des "pelotons".

La résistance du tissu élastique à la digestion enzymatique varie selon l'âge des sujets : le tissu élastique d'un vieillard disparaît complètement pour une durée d'incubation à l'élastase qui ne lèse pas du tout le tissu élastique d'un nourisson.

L'élastase jouerait également un rôle dans la thrombino formation à fortes doses par inhibition des facteurs. Il se produirait ainsi, une réaction avec la prothrombine. Ce phénomène n'a pas pu être démontré in vivo.

4 - Les hypothèses (HALL, LOEVEN)

Ches le sujet vivant le complexe élastase-élastine est en équilibre mais varie avec l'âge.

Une baisse du taux de l'inhibiteur de l'élastase entrainerait une augmentation de la production d'élastase et par conséquence une réduction du tissu élastique.

Inversement, dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, il y aurait

plus d'élastine formée que d'élastine détruite par suite d'une augmentation du taux de l'inhibiteur sérique de l'élastase.

La création d'anevrysmes expérimentaux par action de l'élastase a permis de supposer que les atteintes vasculaires du S.E.D. étaient dues à un déséquilibre enzymatique.

III - ETUDE COMPARATIVE DES IMAGES HISTOLOGIQUES OBSERVEES DANS LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS.

Depuis cinquante ans, tout au long des cas observés, on a cherché à savoir si l'atteinte du tissu élastique dans le S.E.D. était à la fois quantitative et qualitative. C'est ainsi que l'on retrouve des descriptions contradictoires.

1 - Certains pensent qu'il y a une hypertrophie du tissu élastique : il y a une augmentation du nombre des fibres élastiques dans le derme : RONCHESE (214), TOBIAS (253), WILLIAMS (279), WESCHLER (272), HUSEBYE (106), MORETTI et LE COULANT (136), JOHNSON (115), ORMSBY (183), BOSSU (32) GADRAT et BAZEX (84), MONTGOMERY, JANSEN (112) et NAVARRO (172)

2 - D'autres auteurs, une diminution du tissu élastique : BROWN (38), JACQUETI (113), HAXTHAUSEN.

3 - Enfin, le tissu élastique semble en quantité normale pour PAUTRIER (189), COSTE et HEWITT (50), qui notent qu'il y a dystrophie mais pas d'hypertrophie (les fibres sont irrégulières et pelotonnées).

Pour WESCHLER et FISCHER (microscopie électronique), fibres élastiques et vaisseaux normaux.

Par ailleurs la grande majorité des auteurs constate une diminution nette du réseau collagène. Les travées conjonctives de l'hypoderme sont également amincies et altérées.

Très souvent les altérations des fibres élastiques sont minimes et l'on ne retrouve que par endroits des fibres éparpillées et fragmentées.

Toutes ces observations permettent de penser que l'atteinte qualitative (fibres irrégulières ou fragmentées) est plus constante que la modification quantitative du réseau élastique. Ces lésions sont d'ailleurs très variables en fonction de l'endroit de la peau qui a été biopsié puisque la répartition du tissu élastique normal n'est, elle-même, pas régulière.

IV - LES ASPECTS HISTOLOGIQUES HABITUELS DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS.

L'utilisation des techniques classiques et des techniques enzymatiques permet de définir certains aspects des différents organes atteints au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos.

A - Résultats des techniques classiques

La peau : (coloration par l'orcéine et la fuschine paraldehyde).

On note un amincissement de l'épiderme et une atrophie du derme dont l'épaisseur peut être très réduite (inférieure à celle de l'épiderme dans de

rares cas).

L'épiderme est très aminci, plissé parfois avec disparition des bourgeons interpapillaires. On a signalé parfois une hyperacanthose et une parakératose superficielle (cicatrices récentes). On peut voir des ébauches de décollement traumatique sous épidermique.

Dans le derme il y a une diminution des fibres collagènes qui ont tendance à être horizontales. Les capillaires sont béants. Les fibres orcéinophiles du derme superficiel sont peu nombreuses, d'aspect délicat, rubanné ; elles ont tendance à former une trame à orientation horizontale. Par endroits, elles ont complètement disparu. Sous la basale, il existe une bande continue de tissu collagène altéré sans matériel orcéinophile.

Dans le derme moyen et profond, les fibres orcéinophiles sont plus nombreuses, plus épaisses. On retrouve des fibres d'aspect normal et d'autres très altérées : fragmentées, irrégulières, pelotonnées et groupées en amas. Il existe des grains isolés.

Sur une même coupe, on peut voir la coexistence d'un tissu élastique haché et fractionné et des fibres presque normales.

La fragmentations des fibres orcéinophiles dermiques semble être le signe le plus constant. L'augmentation quantitative du matériel élastique (la peau normale contient 2 à 5 % de tissu élastique selon les régions) n'est pas constante.

Les travées conjonctives de l'hypoderme entre les lobules adipeux sont frêles et présentent les mêmes altérations que le derme.

Les nodules sous-cutanés et les tumeurs pseudo-molluscoïdes montrent des aspects variables.

Pour JANSEN les nodules sont le résultat d'hématomes organisés.

On peut voir des images de fibrose aspecifique avec un collagène homogénéisé.

D'autres auteurs ont décrit des formations kystiques provoquées par l'atteinte du collagène. Très souvent les tumeurs pseudo-molluscoïdes (TOBIAS, SCOLARI) sont représentées par des formations de type angiomateux avec de nombreux vaisseaux béants au sein d'une trame collagène pauvre.

Au niveau des cicatrices "papyracées " le collagène est très atrophique et le derme a presque disparu.

Les ligaments :

Là aussi on retrouve un appauvrissement très net en fibres collagènes. Le matériel élastique est toujours abondant puisque les ligaments normaux en contiennent jusqu'à 80 %. Mais les fibres orcéinophiles sont grossières, recroquevillées et groupées en amas et en pelotons.

Les vaisseaux :

JANSEN avait insisté sur l'augmentation du nombre des vaisseaux dermiques et décrit la possibilité de rencontrer des artérioles aux parois épaissies Chez nos malades (observation n° 1, 2 et 3), nous n'avons pasretrouvé d'altération des vaisseaux cutanés. Au niveau des artères, Mac FARLAND constate une hyper-

plasie et une altération du tissu élastique de la média associées à une diminution du collagène adventiciel. Mac KUSICK pense que les altérations des lames élastiques de la média sont responsables des anevrysmes disséquants. Le long de certains vaisseaux il peut exister des endroits de la paroi où la limitante élastique interne est détruite.

Sur une biopsie d'une artère pédieuse , on retrouve une prolifération de l'intima avec turgescence endotheliale et une rupture de la limitante élastique interne.

La solution de continuité de l'armature élastique des vaisseaux et l'appauvrissement du collagène de l'adventice peuvent expliquer les phénomènes hémorragiques et les ruptures artérielles.

Au niveau des muscles, il peut exister également une atteinte du tissu conjonctif interstitiel.

Sur le tube digestif, le tissu conjonctif de la sous muqueuse et de la séreuse présente les mêmes altérations (raréfaction et homogénéisation du collagène).

Au niveau des yeux, la subluxation du cristallin s'explique par l'atteinte des fibres élastiques de la zonula de ZINN et leur relachement. La sclérotique peut être amincie et sa couleur bleue provient de la choroïde visible par transparence.

En conclusion, il existe deux sortes d'anomalies histologiques dans le

le syndrome d'Ehlers-Danlos : les unes assez constantes, les autres contingentes.

Parmi les premières :

. l'amincissement de l'épiderme

. la basale plus ou moins rectiligne et pauvre en collagène

. le derme très aminci avec :

- raréfaction du collagène
- fibres élastiques fragmentées et irrégulières, en nombre normal ou augmenté selon les endroits.

Dans les secondes :

. les altérations des vaisseaux du derme et leur plus grand nombre

. l'atteinte des artérioles :

- destruction de la limitante élastique interne
- fragmentation de la media
- raréfaction du collagène adventiciel.

B - Résultats des techniques speciales (MASCARO)

Les biopsies du malade de l'observation n° 1 ont été traitées par une solution à 0,1 % d'élastase pancréatique et d'élastase bacterienne (solution tampon de MICHAELIS, pH entre 8,6 et 8,8).

Incubation à l'étuve à 37° pendant 30 minutes, 1h, 2h, 4h et 8h.

Coloration par orcéine, resorcine fuschsine et fuschsine paraldehyde.

La digestion complète est obtenue après une incubation de 8 h. Elle est donc identique à celle obtenue sur le tissu élastique d'une peau normale. Après un temps d'incugation moyen (2h, 4 h) les fibres se présentent sous deux aspects soit des amas et des noyaux de fibres entrelacées de grosseur irrégulière, soit, des fibres disposées horizontalement sans altération particulière. Par endroits, on retrouve des fibres fragmentées, boursouflées et enroulées.

V - CONCLUSIONS

Les études histologiques permettent de faire des comparaisons entre le syndrome d'Ehlers-Danlos et les autres maladies du tissu élastique. LE COULANT et MORETTI rappellent que le syndrome d'Ehlers-Danlos et la maladie de Marfan ont une histologie très voisine tandis que le matériel orcéinophile du pseudoxanthome élastique est beaucoup plus anarchique. Au maximum dans l'élastome diffus de DUBREUILH, le matériel orcéinophile a perdu toute structure.

HALL remarque que dans le pseudoxanthome élastique, le matériel élastique résiste mieux à la digestion par l'élastase.

L'atteinte constante du collagène permet de penser qu'elle est indissolublement liée à celle du tissu élastique et c'est ce qui rapproche le syndrome d'Ehlers-Danlos des autres dystrophies conjonctives héréditaires (pseudoxanthome élastique, maladie de Marfan, de Morquio et de Lobstein).

DUPERRAT pense qu'il existe une atteinte des systèmes fibrillaires conjonctifs des divers appareils (atteinte collagène te atteinte élastique).

Cette atteinte est qualitative et quantitative. Tout déséquilibre entre le système collagène et le système élastique peut déclencher une néogénèse de tissu élastique à partir du collagène, mais ce tissu néoformé vieillit vite et perd ses propriétés normales.

WESCHLER et FISCHER ont fait une étude enzymatique et une étude au microscope électronique très complètes sans pouvoir déceler :

. ni d'anomalies enzymatiques

. ni de troubles structuraux au niveau des fibres élastiques et collagènes.

De toutes ces notions, on peut dégager quelques points qui paraissent intéressants à retenir :

1 - Le syndrome d'Ehlers-Danlos s'accompagne d'une surproduction de matériel élastique très relative et difficile à chiffrer.

2 - Les fibres élastiques sont altérées par fractionnement et la trame élastique est désorganisée.

3 - Le collagène est fortement diminué et altéré, donnant parfois une fausse inpression d'hyperplasie élastique par comparaison.

4 - Tous les organes qui possèdent du tissu élastique peuvent être atteints.

5 - La digestion par l'élastase et le microscope électronique ne

permettent pas de dire que ce tissu élastique est différent du tissu élastique normal.

6 - La production ou la destruction de tissu élastique est sous la dépendance de l'action du complexe "élastase-inhibiteur de l'élastase" et l'aquilibre ainsi produit est susceptible de varier au cours de la vie.

Fig. 1 : Matériel orcéinophile abondant. Aspect de fibres boursouflées. (Obs. n° 1)

Fig. 2 : Fragmentation en grains et en tronçons de fibres après 4 h d'incubation avec l'ELASTASE.(obs. n°1)

CHAPITRE VI

THÉORIES PATHOGÉNIQUES

THEORIES PATHOGENIQUES

Les théories pathogéniques qui ont donné une explication du mécanisme de l'altération du tissu conjonctif dans le syndrome d'Ehlers-Danlos, sont nombreuses.

La Syphilis fut tout naturellement incriminée à une certaine époque mais aucun auteur n'affirme cette hypothèse (PEYRI, SEZARY). Dans l'observation familiale de COTTINI il existe certainement une syphilis congénitale associée à un S.E.D. L'association de plusieurs tares peut favoriser la pénétrance du gêne mutant du S.E.D. Mais il n'y a aucun argument pour prouver qu'une syphilis congénitale peut avoir le même rôle. Notre malade (obs. n° 2) a une sérologie positive sans aucun signes cliniques ni antécédents.

On a pensé également que le S.E.D. pouvait avoir une explication endocrinienne. EHLERS évoquait une comparaison avec le myxoedème.

RAYBAUD et GUIDONI (202) reprennent après GILBERT-DREYFUS (88) l'hypothèse d'une dysendocrinie hypophysaire. L'atteinte mésenchymateuse du S.E.D. fit également penser à un dérèglement possible des parathyroïdes.

PERREAU en 1941 (192) publie une malade qui présente une tumeur ostéokystique d'un maxillaire (ostéite fibrokystique d'ENGEL -RECKLINGHAUSEN) et un S.E.D. Après ablation d'une parathyroïde hyperplasique les signes osseux regressent. Quelques auteurs ont signalé des troubles du métabolisme calcique (hypercalcémie). KANOF (119) fait un parallèle avec le syndrome de Cushing et les syndromes "cushingoïdes", en raison des signes cliniques communs (fragilité cutanée et vasculaire, hypotonie musculaire et ostéoporose) et des signes

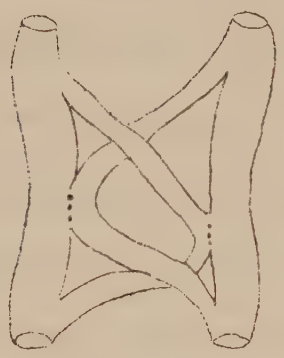
biologiques (augmentation des 17 cétostéroïdes urinaires parfois).

En fait, les troubles endocriniens (hypophyse, parathyroïde et cortico-surrénale) semblent être des coïncidences.

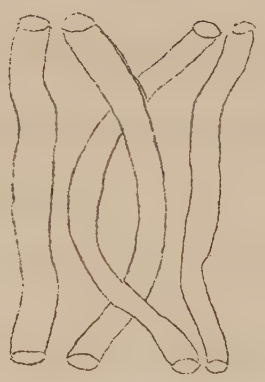
Un fait certain est établi, semble-t-il , le syndrome d'Ehlers-Danlos résulte d'une anomalie génétique transmise en dominance. Le mécanisme qui relie cette anomalie à la génèse des troubles anatomiques n'est pas encore connu, mais donne lieu à plusieurs hypothèses.

Pour JANSEN et SUMMER, il se produit d'abord un défaut de tissage de la trame collagène dont voici le schéma :

JANSEN



Etat normal



Syndrome d'Ehlers-Danlos

Mac KUSICK reprend cette théorie et pense que le réseau collagène est insuffisant par défaut d'anastomose des amas entre eux (" defective wicker-work") Ces théories mettent d'emblée l'accent sur l'importance de l'atteinte du réseau collagène, l'atteinte de la trame élastique n'étant qu'un phénomène induit. C'est ce qui a permis de classer définitivement le S.E.D. dans les maladies héréditaires du tissu conjonctif.

Pour GOODMAN il y a un dérangement de la structure du collagène par changement de combinaison des acides aminés et modification éventuelle de la périodicité.

WESCHLER remarque au microscope électronique que la périodicité des fibres collagènes dans le S.E.D. varie entre 585 et 625 angströms et que l'arrangement antiparallèle des stries périodiques semble normal.

COLBACK pense que l'anomalie biochimique consiste en une dépolymérisation et une dénaturation légères du tissu collagène qui se transforme en fibres élastiques. Ce serait le lien entre le gène anormal et la clinique.

BLAND décrit comme anomalie primaire un dégaut de liaison entre les complexes protéiques et les mucopolysaccharides ; ce défaut entraîne des anomalies de polymérisation du collagène et des différences de propriétés physiques des structures de plusieurs tissus issus du conjonctif.

DUPERRAT pense qu'un déséquilibre entre le tissu collagène et le tissu élastique peut entraîner la formation d'un tissu élastique néoformé (diminution du collagène et augmentation de l'élastine) et que ce tissu néoformé perd rapidement ses propriétés physiques.

La découverte de l'élastase et de l'inhibiteur sérique de l'élastase apporte d'autres hypothèses voisines. HALL pense que l'élastine peut dériver de la dégradation du collagène et qu'une augmentation de la concentration de l'inhibiteur sérique de l'élastase fait qu'il y a plus d'élastine formée que d'élastine détruite.

Cet équilibre biologique entre l'élastase et son inhibiteur n'est pas statique et se modifie selon l'âge du sujet. Ceci va à l'encontre de la théorie mécaniciste d'HARRISSON qui pensait que, les lésions une fois formées, les mouvements sont responsables de l'apparition de l'hyperélasticité et de la laxité.

Pour TUNBRIDGE il y a une relation entre le taux de l'inhibiteur sérique de l'élastase et la surproduction d'élastine dans la peau chez les sujets porteurs d'un S.E.D. Ceci s'ajoute avec le défaut de production d'une trame collagène adéquate.

LOEVEN signale que la dégradation du collagène donne naissance à des substances "élastine-semblable".

En pathologie on n'a pas pu prouver le rôle certain du complexe "élastase-inhibiteur", mais, étant donné que cet équilibre peut varier, il s'agit peut-être d'instantanés biologiques difficiles à saisir.

Cette incertitude ne permet pas d'assimiler le S.E.D. à une maladie par erreur enzymatique héréditaire comme les mucopolysaccharidoses qui font aussi partie des dystrophies héréditaires du tissu conjonctif.

Ces données permettent néanmoins de donner un aspect pathogénique très général du S.E.D.

1 - Il y a une anomalie génétique qui entraîne une erreur dans la synthèse du tissu conjonctif.

2 - Les fibres collagènes ont un défaut de polymérisation et la trame collagène est réduite et appauvrie.

3 - La destruction du collagène peut s'accompagner d'une production d'élastine ou de substances semblables à l'élastine.

4 - La production ou la destruction du matériel élastique dépend peut-être des variations de concentration entre l'élastase pancréatique et l'inhibiteur sérique de l'élastase.

5 - Le matériel élastique néoformé a des propriétés physiques différentes de celui du sujet normal et vieillit plus vite.

CHAPITRE VII

APERCUS THERAPEUTIQUES

APERCUS THERAPEUTIQUES

Il n'y a pas de traitement du syndrome d'Ehlers-Danlos.

Dans la majeure partie des cas les anomalies parfois disgracieuses n'empêchent pas le malade de mener une vie normale. Certains problèmes thérapeutiques ont pourtant chez ces malades un aspect particulier.

La fragilité cutanée et la mauvaise qualité de la cicatrisation sont la source d'ennuis fréquents à l'occasion de la moindre intervention, depuis la simple biopsie cutanée jusqu'à la chirurgie générale (ROSS). De nombreuses observations relatent des appendicectomies dont la cicatrisation a duré des mois.

La fréquence des suppurations des plaies chirurgicales est souvent signalée, mais aucun stigmate biologique ne prédispose ces malades aux infections.

Ces plaies plus longtemps béantes que chez le sujet normal ont évidemment beaucoup plus de chances de s'infecter. Le problème des greffes cutanées a été envisagé par RICKETSON. La qualité de ces greffes et la cicatrisation des prises de greffons sontmauvaises.

Le traitement orthopédique et chirurgical des déformations articulaires est nécessaire dans les formes graves (luxations récidivantes, genu recurvatum, scoliose sévère). (JAEGER, de SOUZA).

Le traitement des complications vasculaires et perforatives est parfois au dessus de toute ressource, tant elles sont brutales, mais il existe des cas (ANDRE) où ces malades ont subi avec succès au cours de leur vie, plusieurs interventions importantes.

Le malade de notre observation n° 1 s'est remis complètement après de longs mois d'une intervention sur un fibrome d'un corps vertébral.

Un autre aspect du traitement réside dans les conseils prophylactiques que l'on peut donner à ces malades.

Mac FARLAND dit justement qu'il faut prendre avec eux les mêmes précautions qu'avec les hémophiles. Il faut leur interdire tout sport et exercice physique violent. Il faut leur intimer l'ordre de gagner immédiatement l'hôpital à la moindre hémorragie et au moindre hématome volumineux.

Cette prophylaxie permet peut-être d'éviter des complications vasculaires gravissimes.

Signalons enfin que la corticothérapie est dangereuse chez ces malades, qu'elle ne doit être prescrite que si elle est indispensable et que dans ce cas elle doit être surveillée de très près.

Au total :

1 - lenteur de cicatrisation

2 - surinfection fréquente

3 - possibilité de traitement orthopédique

4 - prophylaxie des complications

5 - absence de tout traitement de fond.

CHAPITRE VIII

OBSERVATIONS

Observation n° 1 (Duperrat B., et Debeyre J., 1963)

Mr Guy R..., 27 ans, cartographe est adressé par le Docteur GRIVES dans le service du Professeur DEBEYRE pour une "tumeur kystique du corps vertébral de L4."

Depuis décembre 1963, le malade souffre de lombalgies exacerbées par les mouvements, surtout lorsqu'il se redresse ou s'asseoit. Elles sont calmées par le repos. Il n'y a pas notion d'un traumatisme antérieur.

On retrouve des dysesthésies à type de fourmillements dans les régions parasternales et scapulaires, une douleur du pied droit au niveau du talon, déclenchée par la conduite automobile.

A l'occasion de cette hospitalisation , l'attention est attirée par de multiples cicatrices gaufrées, fripées qui remontent à l'enfance.

Depuis l'âge de 7 ou 8 ans, les traumatismes les plus minimes ont entraîné l'apparition de plaies longues à cicatriser et ont laissé ces cicatrices d'aspect gaufré et de couleur violacée.

Une chute à l'âge de 4 ans a laissé une cicatrice ronde de 4 cm de diamètre sur le front. A huit ans, nouvelle chute bénigne, nouvelle cicatrice à la face antéro-externe de la jambe droite. Cet état est resté identique jusqu'à l'âge de 14 ans. Depuis, il semble au malade que sa peau est plus résistante. "L'épiderme semble s'être épaissi avec l'âge" nous dit-il.

Par ailleurs, tous les traumatismes en incidence oblique contribuent à déclencher des hématomes, encore à l'heure actuelle. En 1960, un accident de scooter a entraîné l'apparition de 2 nouvelles cicatrices du front et de la jambe gauche, à la suite de plaies minimes. Depuis l'enfance le malade avait constaté la grande élasticité de sa peau et la souplesse de ses articulations, en particulier pour les mouvements d'hyper-extension des doigts.

L'examen permet de retrouver l'hyperélasticité cutanée d'amplitude nette mais modérée : 2 cm à la joue, 3 cm à l'avant-bras, 4 cm à la cuisse : la peau est d'aspect normal, douce au toucher avec une pilosité réduite. L'hyperlaxité articulaire est nette au niveau des genoux dans les mouvements d'hyperextension de même qu'au niveau des articulations métacarpophalangiennes des deux mains. La fragilité cutanée est moindre que dans l'enfance mais il y a eu une plaie de la cuisse gauche pendant le transport du malade en brancard, par simple frottement. Les cicatrices papyracées sont nombreuses aux coudes, aux genoux, au front, de couleur violacée. Il existe une pseudo-tumeur molluscoïde au niveau du coude droit. Le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos est confirmé par la biopsie cutanée (Dr MASCARO n° B 8866) : "L'examen histologique de la biopsie cutanée ne décèle pas d'altération

pathologique d'importance. Sur les colorations spéciales pour les fibres élastiques, celles-ci sont abondantes et présentent des phénomènes involutifs dans toute l'épaisseur du derme : fragmentation, dégénerescence pulvérulente, mais ces altérations ne sont pas très intenses".

On pratique également une biopsie de l'artère pédieuse (Pr DEBEYRE) dont on résèque un fragment de 2 cm. On prélève en même temps un fragment de veine et un fragment d'un nerf superficiel.

"Sur les prélèvements vasculaires (artère et veine) on peut suivre les limitantes élastiques, qui sont à peu près intactes. L'endothelium est oedemateux. On ne voit pas de lésion au niveau du filet nerveux prélevé".

Au total : lésions histologiques assez discrètes. Les bruits du coeur sont normaux. La T.A. est à 13/7. Les autres examens sont les suivants :

G.R. 4.410 000 - G.B. 7 000 - Poly neutro : 65 - Poly éosino : 2 - lymphocytes : 20 - grands lymphocytes : 7 - Monocytes : 6 - E.C.G. normal - hématies / minute : 150 - leucocytes / minute : 710 - débit urinaire 4,5 cc - clearence urée : 58 ml/ min. - urée sanguine : 0,30 g/l - urée urinaire : 10,50 g - glycémie : 0,95 g/l - hématochite : 48 % - Le bilan de la crase sanguine : temps de QUICK : 15"2 - Temps de saignement : 4' - Temps de coagulation : 9'30 - Temps avec recalcification du plasma 1'45 - Test de consomation de prothrombine 1er tube supérieur à 1' - Résistance capillaire supérieure à 20 mm de Hg - Plaquettes : 270 000 mm^3 - Pourcentage d'adhésivité : 21,1 % - Taux de prothrombine entre le 14.1.64 et le 9.3.64 : de 80 à 100% - TTH de 9' à 11 '.

Les radios de la colonne lombaire montrent une géode finement cerclée du corps de L4 avec un tassement de l'angle supérieur et antérieur. Plusieurs diagnostics sont évoqués : tumeur à myéoplaxes, kyste, kyste anévrysmal, hémangiome, granulome éosinophile. On découvre une spina bifida de S1.

Enfin, oesophage et transit gastro-duodénal sont normaux. Le fond d'oeil du 22.1.64 montre un aspect normal à droite et à gauche. On fait une tentative d'aortographie le 25.1.64, mais on n'obtient pas le contact aortique ; une injection d'essai de 2 cc se perd dans les espaces cellulaires sans image de contours aortiques posant le problème d'une position éctopique de l'aorte. Dans les antécédents on note une appendicectomie simple : la fille du malade présenterait une hyperélasticité cutanée mais n'a pas pu être examinée.

Le 13.2.64, le malade est opéré sous anesthésie générale au pentothal et cilocurine ; intubation; décubitus latéral droit. Durée de l'intervention : 1 heure entre 12 et 13 heures.

L'examen de la pièce d'exérèse :

" Le tissu osseux est partiellement remplacé par une prolifération de cellules fusiformes séparées les unes des autres par un collagène abondant. Quelques cellules géantes en bordure d'un fragment. Il s'agit de cellules rondes à cytoplasme volumineux. Cet aspect évoque une dysplasie fibreuse, mais n'élimine pas formellement un kyste anevrysmal involué."

Le surlendemain de l'intervention apparaît une dyspnée et la radiographie montre une atelectasie lobaire inférieure gauche. En quatre jours tout renter dans l'ordre après broncho-aspiration et antibiothérapie générale : Peni et Strepto.

Ce malade est enboyé en convalescence au centre hélio-marin de Berck. Il a toujours refusé de venir consulter à nouveau en dermatologie.

- Au total, syndrome d'Ehlers-Danlos chez un homme de race blanche de 27 ans avec hyperélasticité cutanée, fragilité et cicatrices papyracées, hyperlaxité ligamentaire, pseudo-tumeur molluscoïde ; pas de signes digestifs ni vasculaires, mais atelectasie pulmonaire ayant compliqué une intervention. Association avec . un fibrome osseux
. une spina bifida de S1

En outre, il y a présomption de forme familiale dans la mesure où sa fille a réellement quelques signes.

Observation n° 2 (B. Piguet, 1966)

Mr Fodé D..., 34 ans, originaire du Mali, "homme de ménage", travaillant en France depuis 3 ans, est admis à l'hôpital Cochin le 19.11.65 pour une tuberculose pulmonaire excavée du lobe supérieur droit récemment découverte.

Il est marié et à un fils de 8 ans, bien portant qui vit au Mali. Il n'a jamais été malade, mais a souffert du trachome à l'âge de 5 ans. Père et mère décédés alors qu'il était tout jeune. Une soeur bien portante vivant au Mali. Il consulte en dermatologie car l'on a découvert une sérologie positive et des taches dyschroniques des membres inférieurs.

L'examen montre alors : une hyperélasticité cutanée, des cicatrices multiples et une hyperlaxité des articulations interphalangiennes distales des mains.

Au niveau des deux régions inguinales, il y a deux cicatrices fripées, parcheminées au niveau desquelles la peau se laisse distendre d'environ 10 à 12 cm pour, une fois relachée, revenir lentement mais totalement en place. Le derme est inexistant, semble-t-il , et on palpe les tissus musculo-aponévrotiques sous jacents. A droite , il existe dans le triangle de scarpa une masse lipomateuse de la taille d'une noix. A ce niveau également une micropoly-adénopathie qui ne peut pas être confondue avec les "souris hypodermiques". On retrouve cette hyperélasticité au niveau des membres inférieurs, surtout dans la région des genoux et on peut apprécier un amincissement relatif du derme. Au niveau des membres supérieurs l'hyperélasticité est de 5 à 6 cm comme aux genoux, mais siège surtout aux coudes et aux poignets. Au niveau du cou, l'extensibilité est de 2,5 à 5cm, c'est-à-dire presque normale. Le scrotum est très facilement extensible de 10 cm environ. Le fourreau ne l'est pas. Le front, la nuque et le tronc ont une élasticité cutanée normale. Le malade impute les cicatrices des aines aux frottements des vêtements et signale qu'elles sont apparu progressivement sans plaies ni traumatisme violent associé.

Sur le cou, l'hémithorax droit, la cuisse gauche et les jambes existent des cicatrices dépigmentées (blessures par griffes de panthère !). A l'avant, une injection intra-veineuse a laissé une cicatrice de 4 cm sur 1 cm. La pilosité axillaire et pubienne est très réduite. Il existe un état ichtyosique au niveau des membres inférieurs et du tronc. Alopécie des sourcils. La denture est en mauvais état avec une usure inhabituelle pour son âge et un diasthème inter-incisif de 1,5 mm sur l'arcade supérieur et de 2 mm sur l'arcade inférieur.

Au niveau des articulations, hyperlaxité discrète au niveau des mains plus marquée au niveau des pouces (hyper-extension à 90° de la 2ème phalange). Au genoux l'amplitude des mouvements extension et protraction est augmentée.

Le malade ne présente ni contusions, ni hématomes. Il n'y a pas de pseudotumeurs molluscoïdes.

Le malade a un strabisme convergent. L'examen oculaire montre : "Trichiasis bilatéral ; taies cornéennes superficielles diffuses d'origine trachomateuse probable. Iris et cristallin normaux. Les pupilles sont bien colorées et à bords nets. Les vaisseaux sont normaux." Acuité visuelle 1/10 à droite, à gauche il peut seulement compter les doigts à 20 cm. On ne peut pas voir le fond-d'oeil.

Les pouls artériels périphériques sont normaux, synchrones ; les bruits du coeur normaux. T.A. : 11,5 - 8. Pouls : 84/min.

Pas de troubles digestifs, neurologiques et endocriniens. Le tonus musculaire est subnormal avec une myotrophie discrète des deltoïdes, quadriceps et loges antéro-externes des jambes.

Il existe une scoliose à convexité gauche, dorsale haute de C7 à D6 à grand rayon.

Examens complémentaires : G.R. 5 270 000 - G.B. : 5 900 - P.N. 81 - P.E. : 2 ; P.B. 1 - lymphos : 10 - Monocytes : 6 - V.S. à l'netrée : 1ère h : 108 2ème h : 132 - B.W. +++ - Kl : +++ - Nelson : 100% - Immunofluorescence + 1/200 - Résistance osmotique des hématies : hémolyse initiale 5 °/oo, hémolyse totale 2,8 °/oo - urée 0,22 g/l - Glycémie : 0,88 g/l - cholestérol 1,88 g/l - hémoglobine 10,7 g°/oo - hématocrite 38,5 % - électrophorèse des protides : A : 37 % è Alphal : 5% - alpha2 : 12 % - beta : 17 % - gamma: 29 % - électrophorèse de l'hémoglobine : hémoglobine AS et HbF inférieure à 0,5%. -C.R.P. = +++ Antistreptolysine : 40 u - beta lipoprotéines normales - Recherche de parasitose négative.

Les radiographies thoraciques : amorce du contour de la crosse aortique à 1 cm en dehors et en bas de l'articulation sterno-claviculaire gauche - déviation médiastinale à gauche de 2 cm - pédicules pulmonaires augmentés de volume à gauche - cypho-scoliose dorsale supérieure - La spélonque du sommet gauche est postérieure à 11 cm en tomographie. L'E.C.G. est normal. La bronchoscopie normale. BK = +. Le malade a été traité par 15 millions de Penicilline et antibiothérapie antibacillaire spécifique. Il est ensuite évacué en sanatorium de montagne.

La biopsie cutanée a été pratiquée au niveau du genou droit après anesthésie locale. Les colorations suivantes ont été pratiquées : H.E.S., Orcéine, Mac Manus, trichrome de Masson. Les coupes (n° B303) montrent que "l'épiderme est le siège d'une parakératose de surface; le derme renferme des fibres élastiques en proportion normale mais elles apparaissent fragmentées et irrégulières. Il existe un infiltrat lymphocytaire aspecifique autour des vaisseaux. Les capillaires sont en nombre normal.

En conclusion, les modifications histologiques à elles seules sont insuffisantes pour affirmer le diagnostic".

Il s'agit donc d'une forme fruste du syndrome d'Ehlers-Danlos chez un noir africain de 34 ans, forme non familiale, associée à une hémoglobinose S heterozygote et un état ichtyosiforme. Il existe en outre : une cyphoscoliose dorsale, un lipome du scarpa droit et un diasthème interincisif.

Hyperélasticité cutanée - (Observation n° 2)

Observation n° 3 : (Dr Van Bremeersh François, 1966)

Mr Ch... Jean, 36 ans, consulte en janvier 1966 pour des ecchymoses spontanées.

Il n'a jamais été malade, mais délicat et vite fatiqué par les efforts physiques depuis son plus jeune âge. Personne n'est malade dans la famille.

En 1955, il a présenté des hématomes qui ont duré plusieurs jours et les examens pratiqués n'ont retrouvé aucune cause organique rénale ou vésicale d'origine infectieuse, tumorale ou lithiasique.

En 1961, il a eu des malaises avec sensations de vertiges et céphalées dont la cause n'a pas été déterminée. Depuis son enfance il a eu des ecchymoses spontanées multiples. Le moindre traumatisme est susceptible de déclencher une ecchymose. Plusieurs examens complets de la crase sanguine ont été strictement normaux.

A l'examen, la peau est fine, molle, succulente par endroits. L'hyper-élasticité est surtout nette à la face d'extension des avant-bras. On note également sur le poignet droit une cicatrice gaufrée, suite d'une suture désunie après ablation d'un kyste synovial. Il existe une hyperlaxité des articulations des doigts et des poignets, une hypotonie musculaire diffuse et des réflexes ostéo-tendineux nettement diminués. Les pouls artériels sont petits, peu perceptibles mais synchrones.

L'indice oscillométrique est anormalement bas : 2 graduations au 1/3 inférieur de jambe à pression moyenne.

La T.A. est à 13 - 8 ; les bruits du coeur sont normaux mais un électrocardiogramme montre un bloc focal droit.

Depuis quelques années l'acuité visuelle a baissé avec apparition d'un astigmatisme progressif.

Les examens complémentaires sont normaux. Il n'y a pas de disfonctionnement endocrinien.

La biopsie cutanée (n° 19 996) a été faite sous anesthésie locale, au niveau de l'avant-bras droit : "elle montre un amincissement de l'épiderme avec un aspect rectiligne de la basale et un aspect en chevelu du collagène dermique. Les colorations spéciales des fibres élastiques ne montrent que des altérations minimes : les fibres élastiques sont fragmentées au niveau du derme moyen et profond, les fibres "en brosse" du derme papillaire ont disparu.

Les petits vaisseaux du derme n'ont pas d'altération de leurs parois''.

Cette biopsie avait été l'occasion d'un saignement en nappe assez abondant et bien que les fils n'aient été otés que le 15ème jour, la cicatrice s'est désunie.

Au total , forme fruste du syndrome d'Ehlers-Danlos chez un homme de 36 ans, d'apparition précoce, sans autre cas familial, , compliquée par des hématuries par fragilité vasculaire? Pas de malformations associées.

Observation n° 4 : (Docteur Massé, 1965)

Mademoiselle B... Marie-José est hospitalisée le 14 mars 1961 dans le service de Dermatologie du Centre Hospitalier de BREST, pour un syndrome d'Ehlers-Danlos.

On ne relève aucun antécédent notable personnel jusqu'à la puberté qui intervient à l'âge de 15 ans environ. C'est à cette époque que Mademoiselle B... remarque, en particulier sur ses avant-bras, une tendance anormale aux ecchymoses, déterminées par le traumatisme le plus discret et l'apparition de purpura pétéchial, particulièrement sur les avant-bras également.

Vers l'âge de 19 ans, apparition , sans traumatisme, d 'une hydar - throse du genou gauche. Le médecin traitant, qui connaît la famille depuis fort longtemps, ne relève aucun antécédent héréditaire, ni collatéral. Les parents se portent bien. Un frère et une soeur ne présentent aucune anomalie cutanée, aucune laxité ligamentaire, aucun trouble sanguin.

Lors de son hospitalisation, cette jeune fille présentait les quatre syndromes retrouvés dans l'Ehlers-Danlos.

- Tou t d'abord, le syndrome d'hyperélasticité cutanée, la peau se distendant deux à trois fois plus que normalement, sans douleur, et revenant immédiatement dans sa position initiale. Ce signe est même mis en évidence sur la région frontale.

- Une hyperlaxité articulaire, entraînant une augmentation de l'amplitude des mouvements de toutes les articulations. Ce signe est particulièrement net au niveau des doigts où l'hyperextension sur la main, associée à l'hyperextension de la main sur l'avant- bras, permet aux doidts de se placer parallèlement à l'avant-bras. La rétropulsion de la scapulo-humérale est nettement exagérée, de même que la rotation interne ; ce qui permet au sujet d'amener dans cette position les doigts au contact de la nuque. L'avant-bras, en hyperextension sur le bras, dépasse de 20° la position normale. Les mouvements de la cheville sont également anormalement amples.

- Le syndrome de fragilité cutanée : sur les coudes et les genoux, ainsi que sur la région dorsale, des zones où la peau est nettement amincie et flasque sont mises en évidence, le derme étant en "pelure d'oignon". Au niveau de la cicatrice dorso-lombaire, qui sur une hauteur de 10 cm et une largeur de 3 cm présente l'aspect que nous venons de décrire, la traction permet d'étendre la peau sur une longueur de 7 à 8 cm. La traction étant suspendue, la peau reprend incomplètement et très lentement sa position initiale. Pas de phénomènes douloureux.

- Enfin, le quatrième syndrome est un syndrome hémorragique. On trouve ici des pétéchies disséminées sur l'ensemble du corps, et quelques ecchymoses qui n'ont pas été déterminées par un traumatisme précis.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux. Hypoplaquettose à 137 500. Légère anémie : 3 475 000 - Leucocytes : 5 840. P.N. 77. Un médullograme montre que les frottis sont dans l'ensemble peu riches en éléments cellulaires. Rien à signaler dans la lignée granuleuse : la maturation y est normale. Par contre, la lignée érythroblastique est particulièrement pauvre en éléments. Il a été observé quelques cellules d'aspect réticulaire. Le signe du lacet est positif. Les 17 céto. sont à 10,0 mg/24heures. Le test de THORN est pratiquement normal.

Cette jeune fille se marie en 1961. Première grossesse débutant en mai 1961 et se poursuivant normalement. Accouchement à terme le 28 janvier 1962 d'une fille normalement constituée, ne présentant aucun trouble cutané. Il est a signaler que la parturiente est arrivée à dilatation complète sans douleur notable, sans perception de contractions utérines, croyant simplement présenter une crise hémorroïdaire. Episiotomie nécessaire, le tissu paraissant de mauvaise qualité.

Deuxième grossesse en octobre 1964, avec accouchement le 24 juillet 1965 d'une fille normalement constituée, sans troubles cutanés. Aucune perception de douleur utérine cette fois encore. Cette deuxième fille a présenté une luxation bilatérale des hanches traitée par coussinet abducteur.

En août 1965, chute avec plaie du genou droit : véritable éclatement cutané de la face antérieure du genou, dont la cicatrisation avait été très longue à obtenir.

Le 10 novembre 1965, apparition à 11 h 30 de douleurs abdominales violentes. Son médecin la voit à 12 h 30. A l'interroigatoire, il retrouve la notion de nausées au cours de la nuit précédente, après la prise d'un repas normal Elle n'a jamais présenté de troubles digestifs antérieurement, n'a eu aucun choc au niveau de l'abdomen et du thorax. Elle n'a pris aucun médicament.

La douleur abdominale a commencé dans la région épigastrique, douleur à type de barre qui fait place très rapidement à une douleur abdominale diffuse. Cette douleur est atroce. La malade est très shoquée. Le ventre est ballonné, avec une contracture. Pas de fièvre. A 14 heures, heure de l'arrivée à la Clinique de Lanroze à BREST, l'état général est très précaire. Le pouls est rapide et filant. Les yeux sont excavés. Mais la contracture abdominale a pratiquement disparu.

L'impression est celle d'une péritonite asthénique. Courte réanimation, étant donné l'état de choc. Intervention à 16 heures par médiane à cheval sur l'ombilic. Dès l'ouverture du péritoine, liquide abondant avec fausses membranes et débris alimentaires.

Après nettoyage de la cavité péritonéale par aspiration de trois litres environ de liquide mêlé de débris alimentaires, découverte d'une perforation gastrique de la taille d'une pièce de deux francs, située sur la grande courbure. Les bords de cette perforation sont souples, non indurés. Après excision des bords, suture de cette perforation en deux plans. L'abord de la grande courbure et de la face postérieure de l'estomac avait été facilité par l'existence d'une déchirure importante de l'épiploon au niveau de son insertion sur la grande courbure. Une lame dans l'hiatus de Winslow ; une autre dans le voisinage de la perforation ; un gros drain sortant par une incision sus-pubienne. Paroi, plan par plan.

Malgré une réanimation importante, guidée par un ionogramme, décès dans la nuit du 10 au 11 novembre. De l'avis du chirurgien, la perforation s'est faite en deux temps : l'une dans l'arrière cavité des épiploons au moment des premières manifestations, l'autre secondairement quand elle a ressenti dans la nuit une douleur plus violente.

Il n'y a pas eu d'autopsie.

Au total, apparition d'une perforation gastrique inexpliquée chez une femme jeune, atteinte d'un syndrome d'Ehlers-Danlos avec signes hémorragiques On a constaté une déchirure spontanée de l'épiploon à son insertion. Hypothèse d'une diverticulose gastrique.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est une affection rare (351 cas) dont le diagnostic clinique est facile pour les formes complètes qui associent quatre signes cardinaux : hyperélasticité cutanée, fragilité cutanée, hyperlaxité articulaire et fragilité vasculaire.

Le diagnostic des formes frustes est plus difficile et il faut exiger la présence de deux au moins des signes cardinaux, et de tenir compte des signes accessoires (tumeurs pseudo-molluscoïdes, nodules sous-cutanés, acrocyanose et hypotonie musculaire, éctopie du cristallin et sclérotiques bleues). des associations et éventuellement des complications qui peuvent inaugurer la découverte du syndrome.

Les complications sont, par ordre de fréquence :

- articulaires : luxations récidivantes, cyphoscoliose, hémarthroses et déformations d'un segment de membre ou du thorax.
- vasculaires : hématomes, hémorragies, rupture d'artère et anévrysmes.
- pulmonaires : rupture spontanée du poumon
- digestives : diverticulose et perforation d'organe.

L'intensité des troubles hémorragiques n'a pas de parallèle avec les troubles de la crase sanguine. Ceux-ci portent le plus souvent, quand il existent sur un retard à la rétraction du caillot et un déficit en facteur IX. L'électrophorèse

urinaire des acides aminés est très rarement perturbée.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos se transmet en dominance régulière par un gêne autosomique muté dont la pénétrance est variable. C'est une affection du groupe des dystrophies conjonctives héréditaires qui peut être associée à une maladie voisine dans une famille, en particulier la maladie de Von Recklinghausen; la maladie de Marfan et le pseudo-xanthome élastique.

Un facteur léthal peut apparaître dans la transmission et expliquer les formes d'évolution mortelle.

L'affection atteint surtout la race blanche (98 % des cas) mais peut se rencontrer dans la race noire.

Les images histologiques mettent en évidence :

- une altération et un appauvrissement constants du collagène.
- une hyperplasie relative du matériel orcéinophile par comparaison.
- des fibres orcéinophiles altérées, fragmentées, désordonnées et groupées en amas au sein d'un tissu conjonctif aminçi.

Le microscope électronique n'a pas mis en évidence d'altérations qualitatives de ces fibres orcéinophiles.

La sensibilité à l'élastase est la même que celle du tissu élastique normal digestion complète après 8 heures d'incubation.

Du point de vue pathogénique on ne connait pas le vice métabolique qui relie l'anomalie génétique aux désordres anatomiques :

- l'atteinte de la trame collagène semble être initiale

- un matériel élastique néoformé apparaît à partir du collagène, mais il est plus désordonné et moins résistant au vieillissement que le tissu élastique normal.

- un complexe enzymatique "élastase pancréatique-inhibiteur sérique de l'élastase" joue un rôle, in vivo, dans la néogénèse du matériel élastique, mais celui-ci n'est pas nettement prouvé. Cet équilibre enzymatique, qui varie avec l'âge, pourrait expliquer les formes évolutives du syndrome d'Ehlers-Danlos.

Le traitement est purement palliatif mais certaines précautions sont en elles-mêmes une prophylaxie des complications graves.

Vu, Le Président de Thèse :

Professeur B. DUPERRAT

Vu, Le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

BIBLIOGRAPHIE

- BIBLIOGRAPHIE -

1 - ADRIAENSSENS, A.
Groenblad standberg syndrome and Ehlers -Danlos disease.
Ann. Oculist. Paris, 1965, 198, 656-670

2 - ALT, J., GROPPE, J.M., OBERLING, F., LAVAL
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. fr. derm. syph., 1961, 68, 318

3 - AYER, P. J.,
Elastic tissue
Inter. Rev. conn. tis. research - Acad. Press.

4 - ANDRE, R.,
Incidences hémorragiques et viscérales de la maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. med. hop. Paris, 1965, 116, 971-976

5 - ANGST, H.,
Das EHlers-Danlos syndrom
Inaug. dis. Zürich, 1951

6 - BACOLINI, G., CORDIOLI, B.,
Considerazione su di un caso di sindrome di Ehlers-Danlos in neonata. Rara associazione con ernia diaframmatica.
Frascato. Verona, 1963, 56, 181-191

7 - BADANCIU, A., TEODORESCO, S.
A case of Ehlers-Danlos syndrome
Derm., 1966, 132. 257-268

8 - BAFFI, V.
Su di un caso di Ehlers-Danlos sindrome
La Pédiat. Napoli. 1953, 61, 787-800

9 - BARBER, H., FIDDES, J., BENIANS, T.H.
The syndrome of Ehlers-Danlos
Brit. J. derm., 1941, 53, 97-112

10 - BARIGAZZI, P.D.,
Artrocalasi multipla congénita è sindrome di Ehlers-Danlos
Archi. inst. ophtal. Santa-Corona. Milano, 1960, 25, 45-56

11 - BAZEX, A., DUPRE, A., PARANT, M.
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. fr. derm. syph., 1960, 67, 371

12 - BENAVIDES-VASQUEZ, L.
Un caso en el sindrome de Ehlers-Danlos
Bol. med. hosp. infant. 1951, 8, 483-488

13 - BENI, G.
On hemorrhagic phenoma in E.D. disease
Prog. med. (Napoli), 1964, 20, 744

14 - BENJAMIN, B., WERNER, H.
Syndrome of subcutaneous fragility and hyperelasticity and articular hyperlaxity.
Amer. J. dis. child., 1943, 65, 247

15 - BENVENUTO, E., BUFFONI, L.,
La forme incomplète du syndrome de Ehlers-Danlos - contribution statistique
Minerva Pediat., 1956, 8, 1603-1608

16 - BERARDI, G., CAGRINI, P.
Considerazioni su di un caso di sindrome di Ehlers-Danlos
Clin. Pediat. Bologna, 1954, 36, 657-668

17 - BERGGREEN, P.
Derm. Wochs. 1937, 104, 374

18 - BERNARD, E., CHASSAGNE
Syndrome d'Ehlers-Danlos chez un jeune garçon tuberculeux.
Bull. soc. hôp. Paris, 1938, 54, 1341-1347

19 - BENHEIM, JEUNE, FLATTOT
Un cas de Maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. fr. derm. syph., 1944, 51, 336

20 - BERTOLOTTI, E., VIGNALO, L.
Su di un caso di forma incompleta di sindrome di Ehlers-Danlos
Minerva Pediat. Torino, 1962, 14, 1149-1151

21 - BIELCHOWSKY, F.,
Beitrag zur Klinik und pathologie der lipatrophia circumscripta (cutis laxa)
Deutsch Arch. Klin. med., 1930, 166, 96

22 - BIERNIG, A., IVERSEN , T.,
Ostéogenesisimperfecta associated with Ehlers-Danlos syndrome
Acta Pediat. (Stockholm) 1955, 44, 279-286

23 - BITTEL - DOBRZYNSKA, N.
Cutis laxa (E.D. syndrome) with congenital hip dislocation
Endocr. pol., 1964, 15, 469-479

24 -BLACKBURN
Determination des A.A. par électrophorèse sur papier.
Methods of Biochemical Analysis - vol. XIII

25 - BLAND, J.H., RICHARD, M.B.
A biochemical, histological (and M.E.) and chromosomal study of a family with E.D. syndrome
XIème congrès Int. Rhum. Mar del Plata, 1965

26 - BOILEAU, P.A., DIONNE; L.,
Le syndrome d'Ehlers-Danlos et grossesse.
Union med.Canada, 1959, 88, 285-288

27 - BOLAM, M.
A case of Ehlers-Danlos syndrome
Brit. J. derm. 1938, 50, 174

29 - BOMMER, W., KUNZER; W., HANSER; W.
Krankheits bild mit Zeichen einer Progeria (Hutchinson-Gilford) und einer Ehlers-Danlos syndrom.
Arch. für Kinder Heil. - Stuttgart, 1961, 165, 172-184

30 - BONNET, P.
Les manifestations oculaires de la maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. Soc. Opht. de France, 1953, 623

31 - BOPP, P., KASSEM H., BUSSAT, P.,GREDER, DUCHOSAL,
Cardiovascular aspect of the E.D. syndrome. Report of a case with pulmonary artery bifidity and aortic arch anomaly.
Circulation, 1965, 32, 602-607

32 - BOSSU, A., LAMBRECHT
Manifestations oculaires du syndrome d'Ehlers-Danlos
Ann. Oculistique, 1954, 187, 227-236

33 - BOVENHUYER, D.A., CAPLAN, R.M.
Xanthome plan
Association à un syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. derm., 1963, 86, 158-163

34 - BRAIN, R.T.
Dermatolysis and fragility of the skin.
Proc. Roy. soc. med., 1936, 29, 923

35 - BREZINA, Z.
Ehlers-Danlos syndrome with Fanconi's anemia in a five years old boy.
Csekosl. Pediat. Praha, 1962, 17, 68-70

36 - BROBERGER, O., ERIKSSON, G., WEDIN, I.
Contribution à la connaissance du syndrome d'Ehlers-Danlos.
Acta derm. ven. - Stockholm, 1959, 39, 196-206

37 - BROMBART, M., COMPATEZ, G., LAURENT, Y.
Contribution à l'étude de l'étiologie de la hernie hiatale et de la diverticulose du tube digestif.
Arch. mal. app. dig., 1952, 41, 413

38 - BROWN, A., STOCK, V.F.
Dermalorhexis. Report of a case.
Ann. J. dis. child., 1937, 54, 956

39 - BRUNO, M.S., NARASIMHAN, P.
The Ehlers-Danlos syndrome. A report of four cases in two generations of a negro family
New. engl. J. med. 1961, 264, 274-277

40 - BURROWS, A.
Epidermolyse billeuse avec peau hyperélastique
Proc. Roy. soc. med. 1932, 25, 1319

41 - CAPURRO, R.,
Cutis laxa, hematomas, atrofias cutaneas, hipotonia muscular, laxituo articular
Arch. latino amer. Pediat., 1926, 20, 713

42 - CARDENAS, M., OLASO;A.;
Sindrome de Ehlers-Danlos
Rev. clin. Esp. - Madrid, 1959, 74, 112-115

43 - CARRIERE, BERTIN, HURIEZ
Cutis hyperelastica
Bull. soc. Fr. derm. syph., 1943, 50, 316

44 - CARTAGENA, G., de BULNES, F.
Un caso mas del sindrome de Ehlers-Danlos
Rev. Esp. Pediat. 1956, 12, 657-664

45 - CHAKRABORTY, A.N., BANERJU, A., GHOSH, S.
Ehlers-Danlos syndrome -(cutis hyperelastica)
J. Ind. med. ass. (Calcutta), 1954, 23, 344-345

46 - CHARLES, A.
Human elastic fibres. Elective microscopic appearances of the fibre of human skin in skin section.
Brit. J. derm. 1961, 73, 57-60

47 - COCKAYNE; E.A.,
Inherited abnormalities of the skin and its appendages
1933, Oxford University Press., London, 117

48 - COC, M., SILOAS; S.H.
Ehlers-Danlos syndrome
Ann. J. dis. child., 1940, 59, 129-135

49 - COHN; P.
Demonstration eines Patienten mit gummilax
Verhandl. deutsch derm. gesallsch. 1907, 9, 334

50 - COSTE, F., HEWIT
Maladie d'Ehlers-Danlos
Etude histologique
Bull. soc.fr. derM syph. 1944, 51, 83

51 - COTTINI; G.B.,
Association des syndromes d'Ehlers-Danlos et Groendblad-Strandberg.
Acta derm. ven., 1949, 29, 544-549

52 - COVENTRY, M.B.
Some skeletal changes in the Ehlers-Danlos syndrome
A report of two cases.
J. Bone. Joint. surg., 1961, 43, 855-860

53 -DANLOS, M.
Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusions chroniques des coudes et des genoux (xanthome juvénile pseudo-diabétique de Hallopean et Mace de Lepinay)
Bull. soc. fr. derm. syph., 1908, 12, 70-72

54 - DAY, H.J., ZARAFONETIS, C.J.D.,
Etude de la coagulation chez 4 malades présentant un syndrome d'Ehlers-Danlos.
Ann. J. Med., 1961, 242, 565

55 - DEBRE, SEMELAIGNE,
A propos de la maladie d'Ehlers-Danlos chez le nourisson
Bull. soc. med. hôp. Paris, 1938, 54, 849-851

56 - DEGEROGES, M., ECOIFFIER, J.
Notion acutelle sur les anevrysmes aortiques.
R.P. 1966, 559-596

57 - DEGOS, R.
Traité de Dermatologie
1953, Flammarion, Paris, 726

58 - DEGUILHEN, DIJONNEAU
Cutis hyperelastica
Rev. med. navale, 1952, 7, 143

59 - DE LANNE
Acta Clin. Belgica, 1951, 7, 3

60 - DELARUE, R., BURVE, G., VAN DER MEIJEN, L.,
Deux cas de syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. Belg. derm. syph., 1952, 8, 106-109

61 - DELARUE, R.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos.
Acta. clin. Belg., 1952, 7, 304-318

62 - DERRIEN
Thèse, Bordeaux 1963

63 - DOBROSWORSKAJO, N.W.
Cutis hyperelastica
Isw. Donskowe Universitata, 1924

64 - DODGE, J.A.
Ehlers-Danlas syndrome associated with acquited encephalocel.
J; Pediat., 1965, 66, 1061-1067

65 - DONATI, L.
Clinical and biochemical observations on the Ehlers-Danlos syndrom.
Minerva Chir., 1965, 20, 381

66 - DORSCH, H.H.,
Uber das Ehlers - Danlos syndrome
Kniderarztliche Praxis (Leipzig), 1953, 21, 49-55

67 - DUKE, ELDER
Text book of ophtalmology (the ocular adnexa)
Mosby company St Louis, 1952, 5, 46-74

68 - DUPERRAT, B.
Précis de Dermatologie
Masson, Paris, 1952, 411-413

69 - DUPERRAT, B.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Gaz. med. Fr., 1965, 72, 4037-4040

70 - DUPERRAT, B., VANBREMEERSCH, F., MASCARO, J.M.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos (Cutis hyperelastica)
XIIème Congrès derm. de langue franc. Paris, 1965

71 - DURAN, P.,
Su di un caso di sindrome di Ehlers-Danlos

72 - DURHAM, D.C.,
Cutis hyperelastica (S.E.D.) with blue scleras, microcornea and glaucoma.
Arch. Opht., 1953, 49, 220

73 - EHLERS,
Cutis laxa, tilbpelighed til hoemorragies i Huden, loshed i flere artikulationer
Dansk. derm. Selskab, 1900

74 - EMERT, W.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Deutsche Med. Woch., 1960, 85, 1386-1390

75 - FAUTL, P., MORRIS, K.N., SAWERS, R.J.
Repari of cardiac defect in patient with Ehlers-Danlos and deficiency of Hafeman factor.
Brit. J. Med., 1961, 1202-1204

76 - FISCHER
Cutis laxa.
Zental. hant. gesch., 1931, 34, 265

77 - FORESTIER, J.
Contribution à l'étude du syndrome d'Ehlers-Danlos
Thèse, Paris, 1945

78 - FRANCO
Sindrome de Ehlers-Danlos
Acta. med. Esp. 1955, 13, 952-958

79 - FREEMAN, J.T.
Syndrome of Ehlers-Danlos
Ann. J. dis. child., 1950, 79, 1049, 1056

80 - FREUND, J.,
Zur phanogenese der Ehlers-Danlos syndrom.
Uber die Bedentung eines Zeutralen "organisation sortes" im der genese mesenchymales dysplasien
Knider heilk. , 1956, 77, 611-635

81 - FRITCHEY, J.A., GREENBAUM
Arch. derm., 1940, 42, 742

82 - FRICK, P.G., KRAFCHUK, J.D.
Recherches sur l'hémostase dans le syndrome d'Ehlers-Danlos.
J. Invest. derm., 1956, 26, n°6, 453-457

83 - GADDINI de BENEDETTI, R.,
Sindrome di Ehlers-Danlos con ematoma retrobulbase recidivante.
Pediat. Intern. (Roma), 1957, 7, 239-253

84 - GADRAT, J., BAZEX, A.
Sur le syndrome d'Ehlers-Danlos
Ann. derm. 1951, 78, 430-444

85 - GADRAT, J., RUACY, J., CABRE, J.
Vaso nécrose cutanée provoquée par la vaccination BDG chez un adulte porteur d'une maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. fr. derm. syph., 1958, 65, 331

86 - GATE, J.,
Dystrophies cutanées. Traité de Dermatologie
Masson, Paris, 226

87 - GILBERT, A., VILLARET, M., GELLELQ-BCSVIEL, G.
Sur un cas d'hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau.
Bull. Mem. soc. med. hôp. Paris, 1925, 49, 303

88 - GILBERT-DREYFUS, WEIL, MARTINEAU, MATHIVAT
Un cas de maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. Men. soc. med. hôp. Paris, 1936, 52, 1463-1469

89 - GOLMACHER, M.,
Ein Fall von dystrophia adiposo genitalis mit cutis laxa
Diss. Bonn, 1921

90 - GOLDSMITH, W.N.
Ehlers-Danlos syndrome
Proc. Roy. Soc. Med., 1939, 32, 1027

91 - GOLTZ, R.W.,
Generalized elastolysis and E.D. syndrome
Comparative clinical and laboratory study
South. Med. J., 1965, 58, 848-854

92 - GOODMAN, R.M., LEVITSKY, J.M., FRIEDMAN, L.A.,
The Elhers-Danlos syndrome and multiple neurofibromatosis in a kindred of mixed derivation with special emphasis on hemostasis in the Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. J. Med. 1962, 32, 976-983

93 - GOODMAN, R.M.
Ehlers-Danlos syndrome occuring together with the Marfan syndrome. Report of a case with other family menbers affected.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 514-519

94 - GOUGEROT, H., SALLES, P.
Théorie naevique des lipomatoses
Bull. soc. fr. derm. syph., 1930, 24, 363

95 - De GRACIANSKY, P., BOULLE,
Atlas de dermatologie

96 - GOLDEN, R.L.
Forme fruste of Ehlers-Danlos syndrome.
New - York J. Med., 1964, 64, 3017- 3020

97 - GROENBLAD, E.
Pseudo xanthome élastique et troubles oculaires.
Act. derm. ven., 1932, 13, 417-422

98 - GUILLOT, C.F., BALINA, A., FERLONI, A.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos chez trois frères.
Rev. Argent. derm., 1951, 35, 145-150

99 - HALLOPEAU, MACE de LEPINAY
Sur un cas de xanthome tubéreux et de tumeurs juvéniles offrant les caractères du xanthome diabétique.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1906, 13, 283-287

100- HELLER, P.,
The molecular basis of the pathogenicity of abnormal hemoglobino. Some recent developments
Blood, 1965, 25, 110-125

101 - HELLGREN
Nordisk med., 1949, 14

102 - HIRSZFELDOWA
Cité par Steiner

103 - HOLT, J.F.
The Ehlers-Danlos syndrome
Ann. J. Roent., 1946, 55, 420-426
J. Med. Lyon, 1946, 311

104 - HOLT, L.E., HOWLAND, J.
Holt's diseases of infancy and childhood(éd. II) revised by Holt, L.E. Jr., Mac Inlosh, R.
1940

105 - HOULE, R.J.
Cutis hyperelastica. A case report
J; Amer. Pediat. Ass., 1965, 55, 716

106 -HUSEBYE, K.O., GETZ, K.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. Derm., 1958, 78, 732-739

107 - JACOBS, P.H.,
Ehlers-Danlos syndrome. Report of a case with onset at 29 age.
Arch. Derm., 1957, 76, 460-462

108 - JÄGER, M.,
On the orthopedic symptomatology and treatment of the Ehler-Danlos Syndrome.
Z. Orthop., 1965, 99, 455-464

109 - JANET, H., LEVENT, R., Melle AMPUREL, DUREL, G.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Arch. Fr. Pédiat., 1946, 3, 176-178

110 - JANSEN, L.H.,
Le mode de transmission de la maladie d'Ehlers-Danlos
J. Genet. Hem., 1955, 4, 204-218

111 - JANSEN, L.H.,
The Ehlers-Danlos syndrome
Thèse, Utrecht, 1954

112 - JANSEN, L.H.
La structure du tissu conjonctif, une explication des symptomes du syndrome d'Ehlers-Danlos.
Dermatologica, Bâle, 1955, 110, 108-120

113 - JACQUETI, G.,
Ehlers-Danlos syndrome
Actas derm. (Madrid), 1964, 55, 569-586

114 - JEUNE, M., ROUX, J., MARTIN, J.,
A propos du syndrome d'Ehlers-Danlos. Formes frustes et caractères héréditaires.
Arch. Fr. Pédiat., 1946, 3, 547-551

114 - JOEDERNS
Cité par Bielchowsky

115 - HOHNSON, S.A., FALLS, H.F.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos. Etude clinique et génétique.
Arch. derm. syph., 1949- 60, 82-105

116 - JOULID, P., TEXIER, L.
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Ann. derm. syph., 1950, 10, 284-287

117 - KAFFARNIK, H., HANG, H., JUCKEMS, R.
Zur Heredität des Ehlers-Danlos syndroms.
Dtsch. Med. Wschr., 1965, 90, 468-471

118 - KALZ, F.,
Cutis laxa ab symptom allgemeiner Stüzgervebsochwäche
Arch. derm. syph., 1935, 171, 155-160

119 - KANOF, A.
Ehlers-Danlos syndrom
Report of a case with suggestion of a possible causal mechanism.
Ann. J. dis. child., 1952, 83, 197-202

120 - KASHIWAGI, H., RIDDLE, J.M., ABRAHAM, J.P., BOYFRAME
Functional and ultrastructural abnormalities of platelets in Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. med. int., 1965, 63, 249-254

121 - KATS, I., STEINER, K.,
Ehlers-Danlos syndrome with ectopic bone formation.
Radiology, 1955, 65, 352-360

122 - KEINING
Zbl. Hant. Geschl. Kvk., 1932, 40, 27

123 - KELTY (von) L.,
Ein fall von eigenartiger Hantveränderung "Chalodermie"
Arch. derm. syph., 1901, 137, 107

124 - KEY, A.,
J.A.M.A., 1927, 88, 10-17

125 - KNIG LEWIS, F.L., POLUNIN, B.M.
Two cases of Ehlers-Danlos syndrom
Arhc. dis. child., 1947, 22, 170-171

126 - KLEBENAV , G.J.
Vestnik venerol i dermato, 1937, 6, 636

127 - KOBIASKA, A.,
Le syndrome d'Ehlers -Danlos
Pediat. Rolska, Varsovie, 1960, 35, 73-78

128 - KOFMAN, J.,
Le syndrome d'Ehlers-Danlos en pédiatrie.
Press. med. Argent., 1955, 42, 2709-2712

129 - KOPP (von)
Two cases of cutis laxa (Cockayne)
Münsch med., Wch. 1888, 35, 259

130 - LAPAYOWKER, M.S.
Cutis hyperelastica. Syndrome d'Ehlers-Danlos.
Ann. J. Roent., 1960, 84, 189-198

131 - LAPLANE, R., HARTMANN, J.,
Présentation d'un cas de maladie d'Ehlers-Danlos
Arch. Fr. Pédiat., 1952, 9, 617-620

132 - LARRUE, A.,
Anomalies des fibres élastiques de la peau.
Laval med. , 1956, 21, 1065-1068

133 - LAUGIER, P., BULTE, CL.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos et lésions unguéales.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1961, 68, 978

134 - LAUNAY, Cl.
Syndrome d'Ehlers-Danlos chez un garçon de 11 ans, associé à une arriération mentale.
Bull. soc. med. hôp. Paris, 1940; 56, 709-711

135 - LE COULANT, P.,
Hyperlaxité cutanée et articulaire chez un enfant de 13 ans.
Gaz. soc. med., Bordeaux, 1934

136 - LE COULANT, P., MORETTI, G., BROUSTET, A.
Elasticité cutanée et substance orcinophile.
Soc. fr. derm. syph., 1964

137 - LEGER, W.
Das krankherlsbild der Mesenchymose (Ehlers-Danlos syndrome)
Zeit. Orth., 1954, 85, 35-47

138 - LEIDER, M.
Forme fruste de syndrome d'Ehlers-Danlos

139 - LEJEUNE, E., COLOMB, D., NOEL, G., FRIES, D., FRANCHET, G.
Maladie d'Ehlers-Danlos révélée par des manifestations articulaires.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1963, 70, 88

140 - LEWITUS, Z.
Syndrome of Ehlers-Danlos. Report of two cases aith hypophyseal disfunction.
Arch. derm, 1956, 73, 158-161

141 - LIENHART, O.,
Etude clinique, anatomo-pathologique et génétique
Thèse, Nancy, 1945

142 - LISKER, R., NOGUERON, A., SANCHEZ MEDAL, L.,
Plasma thromboplastine component deficiency in the Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. Inv. med., Baltimore, 1960, 53, 388-395

143 - LOEWEN, W.A.,
The enzyme of the elastase complex.
Int. Rev. conn. tissue research., vol. 1.

144 - LOTTE, J.,
A propos des élastopathies généralisées. Un cas d'Ehlers-Danlos.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 6, 99-104

145 - LOWE, J.,
Ehlers-Danlos syndrome
Proc. roy. soc. med., 1939, 32, 1027

146 - LUTGE, H.,
Zur Kenntnis der cutis laxa.
Drss. berlin, 1957

147 - Mac FARLAND, W.,
Mortality in Ehlers-Danlos syndrome due to spontaneous rupture of large arteries.
New. Engl. J. med., 1964, 271, 1309-1310

148 - Mac FARLANE
Ehlers-Danlos sundrome presenting certain
J. bone. Joint Surg., Londres, 1959, 41, 541-545

149 - Mac KUSICK, V.A.,
Heritable desorders of connective tissue
Mosly Cie St Louis, 1960 (2ème ed.)

150 - Mac KUSICK, V.A.
A general view of cardiovascular disease.
The Lewis A. conner memorial lecture.
Circulation, 1964, 30, 326-357

151 - MARGAROT, J., DEVESE, P.,
Hyperelasticilé cutanée et articulaire (Syndrome d'Ehlers-Danlos) existante chez 3 membres d'une même famille.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1933, 40, 277-286

152 - MARSK, A.,
Tissue laxity and its influence on power of muscle.
Acta Orthop. Scand., 1965, 35, 185-201

153 - MARTIS, J.,
La maladie d'Ehlers-Danlos
Thèse, Lyon, 1945

154 - MARSCK, N.,
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Lijecniki Vjesnik,Zagreb, 1955, 27, 14-17

155 - MASON, P.P., RIGBY, B.J.,
Ehlers-Danlos syndrome
Arch. path., Chicago, 1965, 80, 363-364

156 - MASY MAGRO,
L'hemophiloïde
Strasbourg med., 1933, 133

157 - MATOVINOVIC, J., KOVACIC, N., OBERHOFER, B.
Lijecniki Vjesnik, Zagreb, 1955, 27, 1-13

158 - MATSNOKA, M.,
Case of Ehlers-Danlos syndrome.
Naika, 1964, 14, 381-388

159 - MAURY, MEUNIER,
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. fr. derm. syph., 1948, 55, 149

160 - MELNIKOV, S.A.
On the clinical characteristics of Ehlers-Danlos syndrome.
Vestn. derm. vener., 1965, 39, 83-85

161 - Du MESNIL
Beiträge zur anatomie und actiologie erniger Hantkrankeiten
Verhandl. Phys. med. Ges.
1891, 24, 106-160

162 - MERCADAL PEYRI, J., VASSAS GRAU, M., SAMBOLA CASANOVAS, J.
MERCADAL PEYRI, J.O.,
Maladie d'Ehlers-Danlos.
Actas dermo. 1960, 51, 315-323

163 - METENIER, P.
A propos d'un cas familial de maladie d'Ehlers-Danlos.
Thèse, Alger, 1939

164 - MIGER, A.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Thèse, Paris, 1933

165 - MILLER, J.L.,
Arch. derm. 1944, 50, 53

166 - MOURNIER-KUHN, P., MEYEN, L.
Mega organes. Syndrome de Mickuliez et d'Ehlers-Danlos chez une heredosyphilitique.
Bull. soc. med. hôp. Lyon. 1943

167 - MORIES, A.,
An investigation into the Ehlers-Danlos syndrome.
Edinburgh Thesis, 1954

168 - MONIS, M.,
The Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. J. derm., 1936, 48, 615

169 - MRAKOVCIC, M.,
Ehlers-Danlos syndrome
Arch. za zastitu majke o djeteta, Zagreb, 1963, 723-725

170 - MURRAY, J.E., TYARS, M.E.
A case of Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. J. med., 1940, 1, 974

171 - NARDELLI, L.
Striae cutis atrophicoe
Giorn. ital. derm. sif., 1935, 76, 607

172 - NAVARRO MARTIN, A., AGUILERA MARURI, C.,
Un caso de cutis laxa con lesiones atrophicas de tipo eritromielico.
Actas dermo siph., 1932, 25, 126

173 - NEWTON, T.H., CARPENTER, M.E.
Ehlers-Danlos syndrome with acrostéolysis.
Brit. J. radiol., 1959, 32, 739-743

174 - NICAUD, P., LAFFITTE, A., BUHOT, S.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos fruste associé à une atrophie musculaire diffuse à prédominance distale simulant le type Aran-Duchenne.
Bull. mem. soc. med. hôp. Paris, 1944, 60, 98-101

175 - NICAUD, P.
Syndrome d'Ehlers-Danlos fruste, associé à une atrophie musculaire diffuse à prédominance distale, simulant le type Aran-Duchenne. Les associations du syndrome d'Ehlers Danlos avec d'autres syndromes.
Sem. hôp. Paris, 1948, 24, 3041-3044

176 - NICOD, M.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos, manifestations chez plusieurs branches d'une même famille.
Thèse, Lausanne, 1968

177 - NORDIO, S., MANTOVANI, V.
Le sindromi di Ehlers-Danlos e di Brailsford-Morguio. Loro rapporti nosologici.
Minerva Pediat., Torino, 1956, 8, 1316-1331

178 - NOVARA
Giorn. ital. derm. sif., 1942, 83, 529

179 - ORBANEJA, J.G.
Discoïd lupus erythematosus and Ehlers-Danlos disease.
Acta derm. (Madrid)., 1964, 55, 767-769

180 - OLEJNICZAK, A.
Ehlers-Danlos, syndrome.
Chir. Narzad. 1965, 30, 305-310

181 - ORLANDI, O.V., RODRIGUEZ, Y.,
Sindrome de Ehlers-Danlos
J; Pediat., Rio de Janeiro, 1952, 17, 189-209

182 - ORMEA, F., DEPAOLI, M.,
Sur les rapports entre la maladie de Ricklenphausen et le syndrome d'Ehlers-Danlos.
Dermatologica, 1954, 12, 37-51

183 - ORMSBY, O., TOBIN, W.,
Cutis hyperelastica
Arch. derm. syph., 1938, 38, 828

184 - OYA (de) J.C.,
Dos casos de sindrome de Ehlers-Danlos
Rev. Clin. esp., 1962, 85, 347-352

185 - PACKER, B.D., BLADES, J.F.,
Dermatorrhexis, 1 case(as called Ehlers-Danlos syndrome)
Virginia med. Monthly, 1954, 81, 27

186 - PAILHERET, M.
Maladie de Recklenghausen héréditaire, syndrome d'Ehlers-Danlos, syphilis acquise.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1943, 49, 205

187 - PARKESWEBER, F., HUBER, H.
Ehlers-Danlos syndrome.
Proc. Roy. soc. med., 1939, 32, 1026

188 - PAUTRIER, M.,
Arch. belg. derm. syph., 1948, 4

189 - PAUTIER, M.,
Note histologique sur le cas de cutis elastica avec pseudo-tumeurs aux genoux et aux coudes présenté par M. Danlos
Examen microscopique d'un fragment de peau prélevé par biopsie sur une tumeur du coude.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1908, 19, 72-74

190 - PELBOIS, F., ROLLIER
Association d'un syndrome d'Ehlers-Danlos et d'un syndrome de Groenblad Standberg.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1952, 59, 141-143

191 - PEROSIO, AM., PECORINI, V.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Presse med. argent. 1958, 45, 1044-1048

192 - PERREAU, BAUGAS, LECUIT,
Ostéite fibrokystique atypique et syndrome d'Ehlers-Danlos
Lésion parathyroïdienne.
Bull. mem. soc. med. hôp. Paris, 1941, 57, 135-138

192 - PETGES, G., LE COULANT, F.,
Peau élastique (cutis hyperelastica) avec laxité articulaire (syndrome d'Ehlers-Danlos)
Nouv. prat. derm. 1936, Masson, Paris, 6, 255-270

193 - PEYRI
Un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos probablement d'origine syphilitique
Bull. soc. fr. derm. syph., 1937, 44, 1744-1746

194 - PIERRARD, J., MATHIEU, G. GILLIS, E.,
Maladie d'Ehlers-Danlos
Arch. belg. derm. syph., 1954, 10, 213-216

195 - PIETRANGELI et coll.
On a case of Ehlers-Danlos syndrome.
Fracastoro, 1965, 58, 449-453

196 - PITTINOS, G.E.,
Ehlers-Danlos syndrome with a disturbance of créatin metabolism.
J. Pediat., 1941; 19, 85

197 - POUMEAU-DELILLE, SOULIE
Un cas d'hyperla xité cutanée et articulaire avec cicatrices atrophiques et pseudotumeurs molleroïdes (Syndrome d'Ehlers-Danlos).
Bull. mem. soc. med. hôp. Paris, 1934, 50, 593-595

198 - POYNTON? F.J., PATERSON, D.
Congenital deficiency of the subcutaneous fibrous tissue associatèd with nodules due to dilated arterioles.
Proc. Roy. soc. med., 1921, 14, 7

199 - PRAY, L.G.
Cutis elastica
Ann. J. dis. child, 1948, 75, 702-711

200 - RAMBAR, A.C.
Ehlers-Danlos syndrome
J. Pediat., 1938, 12, 592

201 - RASPI, M.,
Di un caso di cutis laxa
Rev. clin. pédiat. 1927, 25, 648

202 - RAYBAUD, A., GUIDONI, R.
Hyperlaxité ligamentaire et cutanée, troubles du métabolisme calcique. Maladie d'Ehlers-Danlos.
Bull. mem. soc. hôp. Paris, 1938, 54, 738

203 - REIDY, J.P.
Cutis hyperelastica (Ehlers-Danlos) and cutis laxa.
Brit. J. plastic surgery, 1963, 16, 84, 94

204 - REMIGOLSKI, S., JACK, St.
Ehlers-Danlos syndrome
Polski tygod. lek , Varsovie, 1957, 12, 1003-1006

205 - REYN, A.,
Cutis laxa, 2 cas.
Hospitalstid, 1933, 76, 961

206 - RICKETSON, G.
The behaviour of skin grafts and donor sites in a case of Ehlers-Danlos syndrome.
Plastic reconstructive surgery, Balthimore, 1957, 20, 32-37

207 - ROBERTSON, J.A., EDDY, W.A., WASSLER, A.J.
Spontaneous perforation of the coecum without mechanical obstruction : review of litterature. A case report
Ann.J. Surg., 1958, 96, 446

208 - ROBITAILLE, G.A.
Ehlers-Danlos syndrome and recurrent hemoptysis
Ann. med. int., 1964, 61, 716-721

209 - ROCA ROSADO, M.
Sindrome de Ehlers-Danlos. A proposito de dos casos.
acta pediat. esp., Madrid, 1963, 21, 182-201

210- ROCHER, H.L.
Une nouvelle dysmorphose articulaire congénitale : laxités articulaires multiples
Livre jubilaire du Pr H. HARTMANN, Masson, Paris, 1932

211 - ROCHER, H.L., PETGES G., Le COULANT, P
Hyperelasticité cutanée d'origine congénitale dystrophique. Syndrome d'Ehlers-Danlos.
Rev. Orthop., 1934, 21, 673

212 -ROEDERER, C.,
Syndrome d'Ehlers-Danlos atypique coincidant avec une dolichosténomélie.
Arch. fr. Pédiat., 1951, 8, 192-195

213 - RONCHESE, F.
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Rhode Island med; J., 1949, 32, 80-84

214 - RONCHESE, F.
Syndrome d'Ehlers-Danlos (Dermatorrhexis)
The urol. and cut rev., 1943, 47, 581-584

215 - RONCHESE, F.,
Dermatorrhexis with dermatochalasis and arthrochalasis (so called Ehlers-Danlos syndrome)
Ann. J. dis. child., 1936, 51, 1403

216 - ROSS, M., DOONIEF, A.S.
Chest surgery in the presence of cutis hyperelastica (Ehlers-Danlos syndrome).
New Yrok J. Med., 1957, 57, 2256

217 - ROSSI, E., ANGST, H.,
Das Ehlers-Danlos syndrom.
Helvet. ped. acta., 1951, 6, 245-254

218 - RUBINSTEIN, M.K., COHEN, N.H.
Ehlers-Danlos syndrome associated with multiple intracranial anevrysms.
Neurology, 1964, 14, 125

218 - SALA, G., NOTO, P.
Malattie cutanee e veneree ed alterazioni oculari.
Flaccario, Palermo, 54

219 - SAMMUELS, M.L., SCHWARTZ, M.L., MUSTER, M.M.?
The Ehlers-Danlos syndrom.
U.S. Army Forces med. J., 1953, 4, 737-742

220 - SANDA, Z., et coll.
Ehlers-Danlos syndrome
Sborn ved. prac. lek. fak Kavlov Univ., 1964, 7, 743-747

221 - SCHACHTER, M.,
Etude d'un cas du syndrome d'Ehlers-Danlos fruste avec altimisme chez un garçonnet oligophrène.
Schweiz. med. Woch., 1948, 78, 152-153

222 - SCHACHTER, M.,
Hypertelorisme avec acrocranie chez un idiot. Retard de développement somatique et sexuel (Syndrome d'Ehlers-Danlos fruste)
Arch. fr. Pédiat., 1946, 3, 239-242

223 - SCHAPER, G.
Familiares Vorkommen von Ehlers-Danlos syndrom.
Ein Betrag zur Klinik und pathogenese.
Zeitsch. Kniderheilkunde, 1952, 70, 504-526

224 - SCHIEMANN
Cutis laxa avec forte vulnérabilité de la peau.
Arch. derm. syph., 1941, 181, 507-520

225 - SCHCCH, A.
Ehlers-Danlos syndrome.
Dermatologia, 1946, 92, 290

226 - SCHULMANN, E., LEVY COBLENTZ, A.,
Hyperélasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs mollescoïdes post traumatiques (syndrome de Danlos).
Bull. soc. fr. derm. syph. 1933, 40, 380

227 - SCOLARI
Le syndrome d'Ehlers-Danlos. Histologie des pseudo-tumeurs mollescoïdes.
Giorn. italian. derm. sifil., 1937, 78, 577

228 - SEIFERT
Inherited abnormalities of the shin and its appendages
(cited by Lechayne) 1933, University Press, London

229 - SCKULOWA, J.,
Ehlers-Danlos syndrome in the light of contemporary investigations.
Polsk. tyg. lek., 1959, 14, 963-966

230 - SELLISETH, N.E.,
Dental conditions in a patient with Ehlers-Danlos syndrome
Acta Odont. scand., 1965, 23, 91-101

231 - SESTAK, Z.,
Ehlers-Danlos syndrome and cutis laxa ; an account of families in the Oxford area.
Ann. Human genetics (London) 1962, 25, 313-321

232 - SEZARY, A., AZERAD, E., MIGET, A., DEPARIS,
Syndrome d'Ehlers-Danlos.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1933, 40, 1287-1291

233 - SEZARY, A., MIGET, A.,
Cicatrices atrophiques chez un syphilitique et troubles endocriniens
Bull. soc. fr. derm. syph., 1933, 40, 816-819

234 - SHAPIRO, S.K.,
Un cas de Syndrome de Me eren - Ehlers-Danlos avec manifestations neurologiques.
J. New. neur. dis., 1952, 115, 64-71

235 - SHAW, A.B., HOPKINS, P.
A case of bone showing:a) double jointdness, b) dermatolysis (elastic skin) with great friability of the skin and excessive tendancy to bruising , c) multiple sucutaneous tum rs on the limbs (fibromata, neuromata ?)
Proc. roy. soc. med., 1912, 6, 20

236 - SIANOZECKA, E., IWANOWSKA, T.,
Hypoplasie de la peau.
Pediat. polska 1961, 36, 411-414

237 - SIEMENS, H.W.,
Hdb. hant ges. kr. (ed. J. Jadassohn) 1929, 3., 20

238 - SJUERDSMA, A., UDENFRIEND, S.
Hydroxyprolin and collagen metabolism.
Ann. int. med., 1965, 63, 672-694

239 - SMITH, C.H.
Dermatorrhexis
J. Pediat., 1939, 14, 632-641

240 - SOUZA (de) S.B.
Syndrome de Ehlers-Danlos associé à une scoliose sévère (redressement partiel et arthrodèse)
Rev. chir. orthop. et répar. app. moteur, Paris, 1963, 49, 365-370

241 - STEINER, K.
in JADASSOHN, J.
Hdb. hant ges. Kr., 1932, 4, 78

242 - STILLIANS, A.W., ZAKON, S.J.,
Cutis laxa (cutis hyperelastica)
Arch. derm. 1937, 35, 342

243 - STUART, A.M.,
Three cases exhibiting the Ehlers-Danlos syndrome
Proc. roy. soc. med., 1937, 30, 984

244 - SULLIVAN, J.D.,
The Ehlers-Danlos syndrome
Report of a case with transient paralysis of vocal cords.
Arch. neur. psych., 1942, 47, 316

245 - SUMMER, G.K.,
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Ann. H. dis. child., 1956, 91, 419-428

246 - TEMPKI TEMPELHOF, J.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos
Daprim. ref. Haïfa, 1961, 20, 3

247 - TENCONI, A.,
Contributo allo studio della sindrome di Ehlers-Danlos.
Minerva pédiat., 1952, 4, 414-422

248 - THICES, H., COLOMB, D., FAYOLLE, J., TAINE, B., MONLIN, B.
Syndrome d'Ehlers-Danlos avec manifestations osseuses.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1957, 64, 304

249 - THOMAS, C., CORDIER, J., ALGAN, B.
Une étiologie nouvelle du syndrome de luxation spontanée du cristallin : la maladie d'Ehlers- Danlos.
Bull. soc. belg. d'Ophtal., 1952, 375

250 - THOMAS, C., CORDIER, J., ALGAN, B.,
Les manifestations oculaires de la maladie d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. opht. France, 1953, 24

251 - THOMAS, C., CORDIER, J., ALGAN, B.,
Les altérations oculaires de la maladie d'Ehlers-Danlos.
Arch. opht., 1954, 14, 691-697

252 - THEXTON, A.,
A case of Ehlers-Danlos syndrome presenting with recurrent dislocation of temporo-mandibular joint.
Brit. J. Oral chir., 1965, 2, 190-193

253 - TOBIAS, N.,
Danlos syndrome associated with congenital lipomatosis.
Arch. derm. syph., 1934, 30, 540-551

254 - TOBIAS, N.,
Danlos syndrome with congenital lipomatosis
Arch. derm. syph., 1939, 40, 135-137

255 - TOSCANO
Sindrome di Ehlers-Danlos.
Minerva pédiat., 1950, 2, 497, 510

256 - TOURAINE, A.,
Angiome trigeminé. Syndrome d'Ehlers-Danlos chez un frère.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1939, 46, 19-20

257 - TOURAINE, A.,
L'elastorrhexie systématisée.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1940, 47, 255-273

258 - TOURAINE, A.
Hérédité en Médecine
Masson, Paris, 1955

259 - TOURAINE, A., VISSIAN, L.,
Elasticité de la peau et dysplasies mésodermiques. Elasticité physiologique de la peau.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1946, 53, 470-471

260 - TOURAINE, A., VISSIAN, L.
Elasticité cutanée et élasticité articulaire.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1946, 53, 494

261 - TOURAINE, A., HATEZ, G.
Syndrome d'Ehlers-Danlos
Bull. soc. fr. derm. syph., 1948, 55, 5

262 - THURMAN, F.M.,
Arch. derm., 1939, 40, 120

263 - TUCKER, D.H., MILLER, D.E., JACOBY, W.J.
Ehlers-Danlos syndrome with a sinus of Valsava anevrysm and aortic insuffisency simulating rheumatic heart disease.
Ann. J. Med., 1963, 35, 715-720

264 - TWIKNIGTON, R.W., GRODE, H.E.
Ehlers-Danlos syndromeand multiple neurofibromatosis.
Ann. int. med., 1964, 61, 549-555

265 - VAGHIC, R.
Un caso di cutis laxa
Pédiatria, 1923, 31, 321

266 - VALLINA, J.A.
Ehlers-Danlos syndrome,presentation of a case
Med. clin., 1964, 42, 377-379

267 - VISSIAN, L., ROVNISKI, J.
Syndrome d'Ehlers-Danlos chez quatre membres d'une même famille.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1955, 62, 62-63

268 - WALLACH, BURKHART
Ehlers-Danlos syndrome associated with the tetralogie of Fallot.
Arhc. derm. syph., 1950, 61, 750-742

269 - WARTER, J.
Syndrome d'Ehlers-Danlos et diverticulose duodéno-jujénale.
J. radiol. elect. med. nucl., 1963, 44, 459-461

270 - WEBER, F.P.,
Chalasodermia or "loose skin" and its relationship to subcuta - neous fibrosis or calcareous nodules.
Urol. and cut. rev. 1927, 27, 407

271 - WEBERn F.P., AITKEN, J.K.
Nature of subcuatneous spherules in some cases of Ehler-Danlos syndrome.
Lancet, 1938, 1, 198

272 - WESCHSLER, H., FISHER, M.D.
Syndrome d'Ehlers-Danlos.
Arch. path., 1964, 77, 613-619

274 - WEILL-MARTINEAU
A propos d'un cas de maladie d'Ehlers-Danlos. Etude anatomo-clinique et biologique.
Bull. soc. fr. derm. syph., 1937, 44, 99-106

275 - WEISS, R.S.
Arch. derm., 1939, 40, 137

276 - WIEDELMANN, H.R.
Eniges zum syndrom von Ehlers-Danlos.
Monatasschr. Knider., 1952, 100, 252-256

277 - WIENER, K.
Cutis laxa mit dominante verebrung
Arch. derm. syph., 1924, 148, 599

278 - WIGLEY
Proc. roy. soc. med., 1938, 31, 257

279 - WILLIAM, A.W.,
Cutis laxa
Monatschr. frakt. derm., 1892, 14, 490

280 - ZAIDI, E.H.
Ehlers-Danlos with congenital hernial and pigeon breast.
Brit. med. J., 1959, 5145, 175-176

ADDITIF BIBLIOGRAPHIE

281 - COLBACK, M., DUSART, D., HIRSCH, F.
La maladie d'Ehlers-Danlos.
La Presse Médicale, 1964, 72, 1575 - 78

282 - GRAF, C.J.
Spontaneous carotid cavernous fistula. Ehlers-Danlos syndrom and related conditions.
Arch. Neur. (Chicago) 1965, 13, 662-672.

ERRATUM BIBLIOGRAPHIE

Lire

p I	n° 1	Strandberg
	n° 10	artrochalasi
p III	n° 33	BOVENMEYER
p IV	n° 36	BROMBERGER
	n° 40	bulleuse
p V	n° 48	COE
p VI	n° 56	DEGEORGES
p VII	n° 75	Repair
		Hageman
p XI	n° 115	JOHNSON
	n° 116	JOULIA
p XII	n° 125	KINGLEWIS
p XVI	n° 164	MIGET
p XVII	n° 176	1958
p XVIII	n° 188	PAUTIER
	n° 189	PAUTIER
p XXI	n° 219	SAMUELS
	n° 221	albinisme
p XXIII	n° 238	SJOERDSMA
p XXV	n° 264	TURKINGTON